Untersuchungen zur Frage der Überlebensdauer von elektrisch durchströmten Haut-Homoiotransplantaten beim Kaninchen

von

Hanns-Wolf Baenkler

aus Bayreuth

1964

1964 F 147

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. med. G. Hegemann

Untersuchungen zur Frage der Überlebensdauer von elektrisch durchströmten Haut-Homoiotransplantaten beim Kaninchen.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich - Alexander - Universität

zu

Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von

Hanns - Wolf B a e n k l e r

aus Bayreuth

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan : Prof. Dr. med. W.-D. Keidel
Referent : Prof. Dr. med. G. Hegemann
Tag der mündlichen Prüfung : 23. Oktober 1964

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Inhaltsübersicht

		Seite
I	Einleitung	1
II	Geschichte des Transplantationswesens	2
III	Derzeitiger Stand der Forschung	6
IV	Methoden zur Verlängerung der Überlebenszeit von Homoiotransplantaten	18
V	Stromeffekte	21
VI	Versuchsanordnung	30
VII	Ergebnisse	38
	Thiersch-Lappen	38
	Vollhautlappen	40
	Bildmaterial	zwischen 43 u.44
VIII	Diskussion	44
IX	Zusammenfassung	49
X	Literaturverzeichnis	50

Einleitung

Wunsch ärztlichen Handelns war von jeher die restitutio ad integrum eines erkrankten Organes oder Organsystems. Die Chirurgie spielte dabei lange Zeit nur eine geringe Rolle, da sie allein durch die Entfernung erkrankter Körperteile oder Organe heilen konnte. Diese verstümmelnden Eingriffe bedeuteten zwar oft die Rettung des Lebens, stellten aber auch zumeist einen sehr hohen Preis für die Gesundung dar. So entstand zwangsläufig der Gedanke, kranke oder zerstörte Organe durch gesunde zu ersetzen. Dies ist aber nur da möglich, wo der Körper über Gewebe im Überfluß verfügt, sei es, daß das entsprechende Gewebe große Fähigkeit der Regeneration besitzt, sei es, daß das Organ paarig angelegt ist. Da dies selten zutrifft, mußte man auf fremde Organismen zurückgreifen. Der Gedanke, Transplantationen von Mensch zu Mensch durchzuführen, lag natürlich näher als der Versuch, Tiere als Spender heranzuziehen. Nur zögernd wagte man sich daran. Da früher Krankheiten überwiegend von der Körperoberfläche her diagnostiziert wurden, dachte man bei den Transplantationen in erster Linie an Haut und vielleicht noch an Gliedmaßen. Obwohl die Ärzte des Altertums und dann wieder des späten Mittelalters schon sezierten, standen ungenügende technische Möglichkeiten und die ubiquitäre Infektion einer Chirurgie der Körperhöhlen entgegen.

Geschichte

Die ersten Berichte über Transplantationen liegen von dem Hindu - Chirurgen S u s h r u t a (18) vor. Um 750 - 800 n.Chr.versuchte er, abgetrennte Nasen durch künstlich geformte Rollappen, die er benachbarten Gebieten entnahm, zu ersetzen. Zu dieser "indischen" Methode der Nasengestaltung gesellte sich erst Jahrhunderte später die "sizilianische", als B r a n c a (14) um 1500 n.Chr.künstliche Nasen sogar aus dem Gewebe anderer Menschen formen wollte. Natürlich schlugen seine Versuche fehl. B a r o n i o (2) war 1804 der erste Chirurg, der Transplantationen an Tieren ausführte. Erfolgreich übertrug er kreuzweise Haut an Schafen. Es dauerte jedoch noch 20 Jahre, bis die ersten Plastiken von einem Zentraleuropäer durchgeführt wurden. B ü n g e r (13) entschloß sich nach gründlichem Studium der indischen und der aus ihr hervorgegangenen sizilianischen Methode zu einer Neugestaltung der fehlenden Nase aus einem Vollhautlappen, den er dem Oberschenkel entnahm. Erst R e v e r d i n (55) wagte sich 1871 erneut an Heterotransplantationen heran. Seine Studien wurden fortgeführt von C o z e (16), der gleich drei erfolgreiche Heterotransplantationen vornahm. Hierbei heilten die Geschwüre am Bein unter überpflanzter Kaninchenhaut ab. Die Transplantate starben zwar ab, doch war damals die erfolgreiche Wundheilung entscheidend. Ähnlich erging es John Staige D a v i e s (17), der 1919 Heterotransplantationen mit verschiedenen Tierspecies durchführte. Er berichtet, die Transplantate seien nach Heilung der Wunde plötzlich und ohne ersichtlichen Grund weggeschmolzen, obwohl sie das epitheliale Wachstum an den Rändern anzuregen vermochten. Inzwischen schien die Technik der Chirurgie so vervollkommnet, daß man nicht nur Haut, sondern auch ganze Organe zu ersetzen versuchte. Hatte man sich einst darauf beschränkt, abgerissene Haut auf den entstandenen Defekt zu legen und somit eine isotope Autotransplantation durchzuführen, so genügte den Chirurgen unseres

Jahrhunderts selbst die heterotope Autotransplantation nicht mehr. Sie hatten gelernt, den Schmerz zu beherrschen und die Infektionen zu vermeiden und wollten nun das Programm der Transplantation ausweiten. Damit war der Anstoß für weitere und genauere Erforschung der Frage gegeben, warum die Transplantate anderer Menschen absterben und wie sie sich dabei verhalten. Da sich bei eineiigen Zwillingen Homoiotransplantationen erfolgreich durchführen ließen, glaubte man an eine angeborene Spezifität der Gewebe und daß diese allein über Erfolg oder Mißerfolg entscheide. Dazu trug auch die Entdeckung der Blutgruppen durch L a n d s t e i n e r 1901 bei. Diese Fährte nahm M e d a w a r (48;49) auf; er konnte jedoch aus der Fülle der Ergebnisse zunächst kein klares Resultat gewinnen. Immerhin war der Startschuß gegeben für das neue Gebiet der Verträglichkeit, resp.der Unverträglichkeitsreaktionen, der Immunologie. Aus der Unzahl von Theorien kristallisierten sich zwei Meinungen heraus, die heute immer noch diskutiert werden: L o e b (41;42) glaubt an eine n a t ü r l i c h e Immunität, die spezifischen Gewebsfaktoren zuzuschreiben ist - und ist somit Inaugurator der genetisch zellulären Hypothese. M e d a w a r (47;48;50) vertritt die Theorie der e r w o r b e n e n Immunität, die auf einer viel allgemeineren Basis beruht und eine Antigen - Antikörper Reaktion gegen jedes nicht körpereigene Eiweiß für unausbleiblich hält. Den Abwehrmechanismus auszuschalten war das Ziel weiterer Forschung. Er wurde zerstört, inaktiviert oder einfach abgelenkt. Die Ergebnisse sind bis jetzt bescheiden, was die Spätprognose betrifft. Doch schon eine erkennbare Verlängerung der Haftdauer von Homoiotransplantaten bedeutet bei großen Verbrennungskatastrophen - z.B. bei einem Nuklearkrieg - eine Steigerung der Überlebenschancen. Dagegen muten alle Neuerungen der chirurgischen Technik, wie die Erfindung der Arterien - Nähmaschine von D e m i c h o w in diesem Zusammenhang wie Spielereien an. Allein die Verlängerung der Überlebenszeit von Transplantaten, sodaß deren Untergang mit dem natürlichen Tod des Empfängers zusammentrifft, wäre als Idealfall anzusehen. Die oberflächlich gelegene Haut erwies sich

bei Mensch und Tier als geeignetes Versuchsobjekt für diese Fragen. Sie ist makroskopisch immer beobachtbar und läßt daher leicht grobe Rückschlüsse auf die Funktionstüchtigkeit schließen. Durch die Vielzahl der bereits angestellten Untersuchungen ist ein größerer Überblick leicht zu gewinnen. Hauthomoiotransplantate haben nach G i l l i e s und M i l l a r d (26) aus klinischer Sicht folgende Aufgaben:

1. Die führende Rolle, in der sie als endgültiges Ergebnis dienen;
2. eine mitwirkende Rolle, in der sie als Bedeckung und Verkleidung des entblößten Spenderareals dienen;
3. eine begrenzte Rolle in Form einer zeitlich festgelegten Bedeckung, um nachher weggenommen zu werden.

Sie werden also vorwiegend in Notfällen angewendet. Das Hauptproblem bleibt aber immer die begrenzte Haltbarkeit.

Derzeitiger Stand der Forschung

Voraussetzung für die Klärung der Frage, warum Homoiotransplantate nach einer gewissen Zeit zu Grunde gehen, waren gründliche Studien in Klinik und Labor. Besonders Rogers Taylor und Converse (56;58;71;72) beobachteten die Vorgänge an Hauttransplantaten der Menschen. Ihre Untersuchungen zeigten, daß ein Homoiotransplantat anfangs wie ein Autotransplantat einheilt. Ähnlich wie dieses wird es zu Beginn vom Bett des Empfängers aus vaskularisiert und es scheint auch für eine Weile akzeptiert zu werden. Das ändert sich schon bald. Beim gesunden Menschen ist diese Periode nach 6 - 9 Tagen vorüber, bei Verbrennungen hält sie länger an. Das Transplantat ändert sich also noch in der zweiten Woche. Es wird nekrotisch, verliert an Größe und wird schließlich abgestoßen. Auf dem Bett des Empfängers bleibt lediglich ein Polster aus kollagenen Fasern zurück. Die Reste des Transplantates werden dann absorbiert und durch empfängereigenes Gewebe ersetzt. Mikroskopisch sind die Veränderungen besonders leicht zu sehen. Der wiedererrichtete Blutstrom in der Epidermis wird unterbrochen durch ein Fortschreiten

1. der Stase und Stagnation in den Blutgefäßen des Transplantates
2. der vaskulären Thrombosen
3. der verstärkten vaskulären Permeabilität
4. der Risse in den Gefäßwänden
5. des Überfließens und der Diffusion von Erythrozyten in die perivaskulären Gefäßräume des Transplantates
6. der Desquamation des darüberliegenden Epithels
7. der Ulceration und Erosion der Dermis.

Diese Erscheinungen zeigen den Zod des Transplantates an. Das Problem der Abstoßung ist erst dann gelöst, wenn man die Mechanismen versteht, die dem Autotransplantat der Haut eine dauernde Heilung gestatten, dem Homoiotransplantat schließlich doch den Untergang bringen. Im

histologischen Verhalten zeigen sich die Unterschiede größtenteils in den Reaktionen der Leukozyten und der Vaskularisation. Das Autotransplantat ruft gewöhnlich während der ersten 10 Tage nur eine minimale polymorphkernige lymphatische Reaktion in den benachbarten Gebieten hervor. Das Homoiotransplantat hingegen verursacht 5 - 10 Tage nach der Operation eine größere lymphozytäre und plasmazelluläre Invasion, an die sich am 10. - 20. Tage eine eosinophile Reaktion anschließt. Diese Vorgänge sind alle gut beschrieben und häufig beobachtet. Sie verlaufen fast ausnahmslos gleich, trotzdem aber herrscht noch keine Klarheit über die Wiederherstellung der Blutzufuhr. Zeigten doch S c o t h o r n e und Mc.G r e g o r (64) 1953 durch Einbringen von India-Tinte, daß Autotransplantate und Homoiotransplantate vor ihrer Abstoßung voll vaskularisiert sind, als Höhepunkt wurden der 4. und 5.Tag angegeben. Es bestehen aber vom Gewebe des Empfängers aus alle Vorbedingungen für eine dauernde Aufnahme des Transplantates. Zur genauen Erforschung der Vorgänge bediente man sich verschiedener Tierarten, wobei sich für Hautübertragungen besonders Kaninchen eigneten. Deshalb ist es notwendig, das Verhalten der Transplantate bei dieser Spezies zu kennen.

Besonders C o n v e r s e und R a p a p o r t (15) beschäftigten sich mit dem Schicksal der Transplantate bei Kaninchen. Während der ersten Woche kann man im Verhalten makroskopisch und mikroskopisch keinen Unterschied zum Menschen erkennen. Selbst die Auto- und Homoiotransplantate erwicken äußerlich denselben Eindruck. Jedes übertragene Hautstück erschien während der Operation und am folgenden Tag etwas blaß. Zur Zeit der Einheilung, die etwa eine Spanne von 48 Stunden einnahm, zeigte sich um das Transplantat ein primäres Erythem. Das gerötete Gebiet war an der Oberfläche blank und bot keinen Anhaltspunkt für ein Ödem. Am 2. und 3.Tag wurde die Färbung blaßrot und das Erythem sowie das nur geringe Ödem der Umgebung verschwanden. Noch in der ersten Woche zeigten sich die ersten äußerlichen Unterschiede zwischen Auto- und Homoiotransplantat. Letzteres entwickelte den Hof eines sekundären Erythems und Ödems, nachdem die primären Erscheinungen zurückgegangen waren. Diese Änderung war am 8. und 9.Tag am deutlichsten. Die blaßrote Farbe des übertragenen Hautstückes

vertiefte sich. Sie wurde kirschrot und nach dem 9.Tag erschien die Haut zyanotisch. Das Transplantat zeigte nur eine minimale Desquamation und Einschmelzung mit der umgebenden Haut. Es ließ noch Spuren von Aktivität erkennen. Dann schwoll er an und hob sich deutlich von der Empfängerhaut ab. Die Oberfläche wurde pneumatisch. Diese Zeichen des Unterganges verstärkten sich an den darauffolgenden Tagen. Zwei Wochen nach der Übertragung konnte man nur noch eine braune Kruste erkennen und nach drei Wochen war es gänzlich abgestoßen. Zurück blieb ein dermales Polster im Bett des Empfängers.

Mikroskopisch waren während der ersten 8 Tage Anhäufungen polymorphkerniger Zellen an der Grenze zwischen Empfänger und Transplantat sowie eine leukozytäre Infiltration zu erkennen. Während des nächsten Tages traten neben den Lymphozyten viele Plasmazellen in Erscheinung. Dabei fielen noch andere Veränderungen auf:

1. eine komplette Rückbildung aller Gefäße im Transplantat und das Einschießen von Empfängerkapillaren;
2. die Fibroplasten in der Dermis des Transplantates verschwanden;
3. die Aktivität nahm ab und die Epidermis wurde nekrotisch.

Die Blutgefäße schienen noch vor der Hämolyse zu zerreißen. Am 10.Tag begann sich eine neue Epidermis zu bilden, deren Ausgang der Rand der Empfängerhaut war. Das schien der Grund der Desquamation zu sein. Das Transplantat wurde von außen unterminiert.

Aus der Vielzahl der Deutungsversuche dieser Vorgänge entwickelte L o e b (41) die Theorie der natürlichen Immunität. Er führte die Unverträglichkeit fremder Gewebe allein auf die Unterschiede der Organismen zurück. Es wurde nämlich bewiesen, daß strukturell unterschiedliche Nukleoproteine auch serologisch verschieden sind, da die Ribonukleinsäuren (RNS) einen entscheidenden Baustein der Gene darstellen. Folglich ist eine genetische Verschiedenheit ohne antigene Reaktion unmöglich. Aus diesem Grund gelingen Homoiotransplantationen umso besser, je näher sich

Spender und Empfänger in genetischer Hinsicht sind. L o e b hat die genetische Spezifität der Gewebe weiter aufgeklärt (42). Seiner Meinung nach gibt es unter den vielen anderen Substanzen, die für das Funktionieren der Gewebe von Wirbeltieren nötig sind, ein System von chemischen Substanzen, die sich von denen aller anderen Individuen unterscheiden. Der Charakter dieser Stoffe sei bestimmt durch den Satz der nuklearen Gene. Deshalb rufe ein Stück normalen Gewebes oder auch Tumors, das in einen Empfänger mit fremden Stoffen eingebracht wird, bei verschiedenen Zellarten antagonistische Reaktionen hervor. Am charakteristischsten reagieren die Lymphozyten als quantitatives Zeichen für den Grad der Verwandtschaft in dem genetischen Verhältnis zwischen Spender und Empfänger. Daneben reagieren auch die Bindegewebszellen und die Blutgefäße des Empfängers gegen die fremden "DIFFERENTIALS", wie er die Fremdstoffe oder Antigene bezeichnet. Dazu kämen noch die Immunkörper, die im Blut zu transportiert werden scheinen und wahrscheinlich noch bereits vorgeformte Substanzen des Blutserums. Durch feinere und genau gezielte Untersuchungen wurden die Schwächen dieser Hypothese offenbar, besonders die Unfähigkeit, neu entdeckte Phänomene zu erklären.

Heute gibt man der Theorie der aktiv erworbenen Immunität den Vorzug. Sie geht auf M e d a w a r (47;48;49;50) zurück. Er schränkte seine Überlegungen, warum wohl Homoiotransplantate zu Grunde gehen, auf drei Hypothesen ein:

1. Blutunverträglichkeit
2. genetische Zelldifferenzen und
3. erworbene Immunität.

Die ersten beiden Vermutungen schienen nicht bestätigt werden zu können. Bekanntlich heilen Homoiotransplantate bei eineiigen Zwillingen dauernd ein. Da solche Zwillinge genetisch als identisch zu betrachten sind, handelt es sich eigentlich um Autotransplantate. Seitdem man aber auf die Blutgruppen achtete, konnten bei Homoiotransplantaten bessere Ergebnisse erzielt werden. Durch das Auffinden weiterer Blutgruppensysteme wie z.B. ABO, Rh, MN, Kell, Lutheran, lewis und Duffy stieg die Anzahl der möglichen Blutarten ins

Unermeßliche, schätzungsweise auf 30.000 an. Dieses Problem erscheint daher unerschöpflich. Medawar (48;49) zeigte, daß die Leukozyten und nicht die Erythrozyten die gleichen Antigene wie die Haut besitzen. Seiner Meinung nach gibt es mindestens 7 voneinander unabhängige Antigene und wenigstens 127 verschiedene Blutgruppen. Anders denkt L o n g m i r e (43), er begnügt sich mit 23 Hauptgruppen. Doch allein schon diese Frage hielt in ihrer Komplexität allen Untersuchungen stand. Deshalb wandte man sich besonders der erworbenen Immunität zu. Der Schlüssel zu dieser Theorie liegt in der sog. "s e c o n d - s e t" Reaktion. Wenn Transplantate wiederholt vom selben Spender auf denselben Empfänger übertragen werden, so verkürzt sich jedesmal ihre Überlebenszeit. Es ist eine Art "Arthus - Phänomen". Diese Erscheinungen findet man am Kaninchen ebenso wie an anderen Tieren und am Menschen. D e m p s t e r (17) zeigte, daß aufeinanderfolgende Transplantationen zwischen den gleichen Tieren selbst dann weniger erfolgreich werden, wenn man die Art des Gewebes wechselt, also z.B. erst Haut und dann Knochen verwendet. Medawar (46) vermutete, daß die von den übertragenen Hautstücken angeregten Antikörper eine vollständig zu Ende geführte Mitose unmöglich machen. Diese Art der Immunität wurde den Lymphoidzellen zugeschrieben, weil sie vermehrt auftraten. Gerade in dieser Beziehung ist ihre Funktion und die der Plasmazellen noch nicht klar. Die Vermutung, daß diese Zellen Vorboten oder Träger der Immunkörper sind, liegt nahe. Zeichen neugebildeter Antikörper gegen die übertragene Haut waren schon dann zu erkennen, wenn die freien Epidermiszellen des Spenders mit dem Serum eines immunisierten Empfängers vorbehandelt wurden. Die Epithelzellen des Spenders wurden dadurch so geändert, daß sie nach der Reimplantation nicht mehr wachsen konnten. Viele Untersucher waren zu stark beeindruckt von der lymphozytären Abwehr. Sie maßen der Histologie eine übergroße Bedeutung zu und verloren darüber den Immunmechanismus aus den Augen. So erschien der Begriff der H o m o t o x i n e (42), die als die Ursache für den Gewebsuntergang angesehen wurden. Diese Cytotoxine waren im Wesentlichen das Produkt der Wirkung individueller Substanzen auf den Empfänger. Es wurde ein direkter toxischer Effekt des Homoiotransplantates auf den Empfänger vermutet und die Immunkörper hätten, wenn überhaupt,

eine untergeordnete Bedeutung. Das war einer der Gründe, aus denen in Kliniken bei Hautübertragungen Verwandte als Spender herangezogen wurden. Dies schien auch durch den Erfolg bestätigt zu werden (57). Es ergab sich gleichzeitig, daß die Toleranz zwischen Mutter und Kind größer ist als die des Empfängers zu Vater oder Geschwistern. Besonders Transplantate von Mutter auf Kind und umgekehrt zeigten häufig eine verlängerte Überlebenszeit. Dieses Phänomen wurde durch die Koppelung des kindlichen und des mütterlichen Kreislaufs während der Fetalzeit erklärt. Für antigene Differenzen wurden dominante Gene verantwortlich gemacht (67). Dies sind ausnahmslos Proteine. Die RNS in den Zellen eines Transplantates ziehen möglicherweise die Antikörper auf sich. Sie sind mit einem Protein verbunden, ein Beweis für die Aufdeckung der Antigene als Eiweißkörper. Da RNS auch Bausteine der Gene sind, lassen sich serologische Unterschiede und Spezifitäten in den Epidermis-Proteinen aufzeigen. Alle RNS-Zusammenstellungen, die der Empfänger bei sich selbst nicht vorfindet, werden als Antigene ausgeschaltet. Umgekehrt scheint die Anwesenheit von Antigenen beim Empfänger, die aber im Gewebe des Spenders fehlen, keinen Einfluß auszuüben, sofern man nur die Antwort des Empfängers auf das fremde Transplantat beobachtet.

"Zellen wie Erythrozyten, die keine Immunität hervorrufen können, sind nicht in der Lage, Toleranz gegen Gewebe-Homoiotransplantate zu erwirken". Mit dieser Feststellung erhärteten B i l l i n g h a m , B r e n t und M e d a w a r (8) die Untersuchungsbefunde, nach denen die Blutgruppen-Verträglichkeit geringen Einfluß auf den endgültigen Ausgang der Haut-Homoiotransplantation ausübt. Ausführliche Studien der Immunität veranlaßten die Forscher zu dieser Aussage. Denn auch bei völliger Blutverträglichkeit waren die übertragenen Hautstücke dem Untergang geweiht. Demnach muß man annehmen, daß heute die Möglichkeit, feinste Untergruppen bei der Blutuntersuchung zu trennen, noch nicht im erforderlichen Maße gegeben ist. Dieses Problem erscheint infolge der jetzt bekannten Vielfalt von Blutgruppen vorläufig unlösbar. Denn selbst bei einem oft bestätigten Befund bleibt immer noch die Frage offen, ob nicht andere, bedeutendere Fak-

toren die Resultate beeinflussen. Der Gedanke, daß verhältnismäßig wenig Gene die Verträglichkeit von fremden Geweben bestimmen, wird durch die Erscheinungen bei Experimenten im Hinblick auf die Ontogenese unterstützt. Nach M a y (44) und H a r r i s (31) ist zwischen erwachsenen Urodelen eine Homoiotransplantation der Haut möglich. Eine Individualität kann bei diesen Tieren nicht bestritten werden, denn erwachsene Anuren vertragen fremde Haut nicht. Man muß jedenfalls daran denken, daß sich Blutpolymorphismus und Gewebsverträglichkeit Hand in Hand entwickelt haben und denselben genetischen Differenzierungen unterliegen. Leider gibt es noch keine Methode, diese Probleme experimentell anzugehen. Ein Test in vitro wäre zu einer Bestimmung der Hautgruppen unumgänglich. Ein solcher Test wird vermutlich bald gefunden werden. Bisher sind alle Versuche, die Haut in Gruppen zu katalogisieren, fehlgeschlagen. Sollten aber jemals Hautgruppen gefunden werden, so stünde zu erwarten, daß der Empfänger auf Genotypen oder Histokompatibilitätsgene des Spendergewebes reagiert, sofern sie seinem eigenen fehlen. Kreuzversuche an der Haut sprechen für diese Vermutung. B a r n e s und K r o h n (1) fanden bei bestimmten Mäusestämmen mindestens 15 unabhängige Gene oder getrennte genetische Antigene, die das Schicksal der Homoiotransplantate kontrollieren. Dabei wurden die Ergebnisse auf die einfachste Art gedeutet. Wahrscheinlich sind bei diesem Stamm noch wesentlich mehr Gene mitbestimmend. L o n g m i r e und seine Mitarbeiter (43) glauben nach Untersuchungen an verbrannten Menschen an die Existenz von mindestens 23 verschiedenen Hautgruppen, sofern man überhaupt eine Einteilung treffen will. Dies zeigt, daß Aussagen auf diesem komplexen Gebiet noch verfrüht sind.

Weitere Untersuchungen festigten die Ansicht, daß die Spenderabwehr ein Ausdruck erworbener Immunität ist. Eines der ersten Ziele der Forschung an Homoiotransplantaten war die Klärung dieser Vorgänge. Die Theorie der erworbenen Immunität kann bis auf S c h o e n e (61;62) zurückverfolgt werden, der bereits 1912 Tiere mit einem homologen, aus Leberzellen bestehenden Brei vorbehandelte. Später übertragene Transplantate verursachten eine weitaus stärkere

Abwehrreaktion des Empfängers. Dieses Phänomen schrieb er einem noch unbekannten Immunmechanismus zu. Erst nach vielen Jahren wurde diese Hypothese durch die Beobachtung des stürmischen Unterganges von Zweit-Transplantaten weiter gestützt. Zunächst imponierte der wiedererstandene Blutkreislauf mit den damit verbundenen Veränderungen. M e d a w a r sieht darin (45) die ersten Zeichen einer beginnenden Immunitätslage. Diese Woche ist auch die Zeitspanne, die der menschliche Körper für den Aufbau eines effektiven Antikörperspiegels im Durchschnitt benötigt. Die "SECOND - SET" Reaktion ist ein weiterer entscheidender Punkt für die immunologische Signifikanz. Ein zweites Transplantat von demselben Spender auf denselben Empfänger übertragen, erfährt eine Beschleunigung im Abbau und wird früher als bei der ersten Übertragung abgestoßen. Diese verkürzte Überlebenszeit muß der erhöhten Reaktionsbereitschaft einer erworbenen Immunität zugeschrieben werden, die durch die erste Transplantation eingeleitet wurde. B o n f i g l i o und Mitarbeiter (11) bestätigten die bisherigen Ergebnisse, indem sie bei einem zweiten Knochentransplantat eine heftigere Entzündung fanden. Dies ist nur ein Begleitumstand, der auf eine eben entstandene Immunität des Empfängers hinweist. L a w r e n c e (39) identifizierte die erworbene Immunität als eine Art "Arthus"- oder auch "Schwarzmann"-Phänomen und stuft sie als verzögerte Hypersensibilität des Tuberkulintyps ein. Denn es zeigte sich, daß sich die beiden Typen der Überempfindlichkeitsreaktion vom immunologischen Standpunkt aus nicht unbedingt widersprechen. Beide Reaktionen können als Varianten desselben Mechanismus aufgefaßt werden. Dabei darf man nicht vergessen, daß der Tuberkulintyp nur eine inkomplette Form oder Frühphase des ARTHUS - Phänomens ist. Jahrelang bemühte man sich ohne Erfolg, im Serum Antikörper nachzuweisen. Deshalb lag der Schluß nahe, daß zelluläre Antikörper die übergeordnete Rolle bei der Neutralisation der Antigene spielen. Interessanterweise ist die verzögerte Tuberkulin-Reaktion durch eine streng zelluläre Abwehr gekennzeichnet. Die erfolgreiche Übertragung dieser Immunität von einem Individuum auf ein anderes hängt von der exsudativen Natur der Zellen, der Lymphozyten etc. ab. Diese sind bei jeder Transplantation im Überfluß zu finden. Eine passive Übertragung der Immunität ist

leicht durchzuführen. Dazu muß nur Lymphknotengewebe vom immunisierten auf das nicht sensibilisierte Individuum verpflanzt werden. M i t c h i s o n (51) sowie B i l l i n g h a m und B r e n t (4) bemühten sich bis jetzt ohne Erfolg, diese Immunität mit Serum passiv zu übertragen. Obwohl das die Bedeutung der Serumantikörper keineswegs herabsetzt, wird dadurch die wichtige Funktion der zellulären Abwehr unterstrichen.

Der Vergleich der Reaktion eines Homoiotransplantates und die verzögerte Tuberkulin-Reaktion zeigt eine erstaunliche Ähnlichkeit (39):

1. die Auslösung der Sensibilität erfordert bei beiden gesunde Zellen;
2. die Latenzperiode beider Sensibilisierungsvorgänge ist gleich lang;
3. die Spezifität den fremden Zellen oder Bakterien gegenüber;
4. die Gegenwart eines meßbaren Serumantikörpertiters ist nicht erforderlich;
5. es besteht kein Zusammenhang zwischen der Höhe der Serumantikörper und dem Grad der auftretenden aktuellen Hypersensibilität;
6. Versuche, die Immunität durch Serum zu übertragen, sind fehlgeschlagen, mit Zellen jedoch gelungen.

M e d a w a r (47) beschreibt den Immunmechanismus genauer. Bei der Neutralisation der Antigene des Homoiotransplantates muß die Antigen - Antikörperreaktion auf Seiten des Empfängers als ein Vorgang destruktiver Natur angesehen werden. Es ist Aufgabe des Empfängers, fremde Proteine, die seinen Körper angreifen, abzuwehren und sich davon zu befreien. Mitosen sind dann unmöglich. Also wenden sich die durch fremde Haut hervorgerufenen Vorgänge gegen die reproduktiven Mechanismen der Haut und ihrer Zellen. Die vegetative Potenz dagegen ist nicht sofort betroffen. Beim Kaninchen reicht diese Periode, in der zwar die Möglichkeit der Zellvermehrung unterdrückt ist, die Bedingungen zum Stoffwechsel aber noch gegeben sind, vom 4. - 8.Tag nach der Übertragung. Gleichzeitig mit diesem Effekt der

Antigen - Antikörper Reaktion erfolgt die entzündliche Antwort des Homoiotransplantates in Form von Gefäßverschluß- und Zerreißungen. Dasselbe findet man auch bei anderen Entzündungen als pathologische Veränderung. M e d a w a r (46) geht auch auf diese Fragen näher ein: die Entwicklung der Auto-Transplantate fällt in eine Periode der primären Heilung und Vaskularisation. Man findet eine generalisierte Hyperplasie, an der alle zellulären Elemente des Transplantates teilnehmen, und eine partielle Differenzierung, während der sie den ursprünglichen Zustand der normalen Haut annehmen. Homoiotransplantate hingegen erfahren ihre normale primäre Heilung in einer Latenzperiode, in der sie keine spezifische Reaktion beim Empfänger hervorrufen. Doch dann werden sie unbedingt zerstört. Die weitere Entwicklung umfaßt die Periode der generalisierten Hyperplasie, wie sie bei den Autotransplantaten abläuft. Die anschließende Differenzierung erfahren sie nie; neue Haare erscheinen z.B. nicht. Die Erscheinungen der akuten Entzündung werden von dem sonst autotransplantatähnlichen Verhalten in der Phase der Hyperplasie überdeckt. Der Entzündungsprozeß gliedert sich in die vaskuläre und die lymphatische Proliferation und eine massive Invasion der Transplantate durch Lymphozyten und Monozyten, wobei die Gefäße durchwandert werden. Dazu kommen Ödeme solchen Ausmaßes, daß das Bett des Transplantates sich durch fibrinöse Massen ausbreitet, und schließlich eine allgemeine Mobilisierung der Mesenchymzellen. Die Entzündung geht nach ihrem Höhepunkt in die Stase und Obliteration der Gefäße über. Es setzt eine Nekrose ein, die fortschreitend endlich das Epithel erreicht. T a y l o r und L e h r f e l d beobachteten mit einem stereoskopischen Mikroskop (71;72), wie die Abstoßung des Hautstückes von einer Attacke auf das Endothel der Kapillaren durch Produkte der Antigen - Antikörper Reaktion eingeleitet wird. Deshalb definieren sie die Überlebenszeit als die Spanne vom Tag der Übertragung bis zum Auftreten erster Anomalien an den Gefäßen. Sie halten die anschließende Nekrose für eine Folge des akuten Durchblutungsmangels. M e d a w a r versuchte, den Sitz der Antikörper zu finden. Er argumentiert (50), daß sie an die Zellkerne gebunden und mit den Nukleoproteinen der Chromosomen gekoppelt sein müßten. Sogar ein direkter Anagonismus zwischen

den Nukleoproteinen von Spender und Empfänger, der einer Neutralisation entspricht, ist denkbar: diese Stoffe sind ja Bestandteile der Gene! In dieses Bild paßt auch, daß die dominanten Gene die Verträglichkeit von Spender und Empfänger bestimmen. Ihr niedriges Molekulargewicht war schon lange bekannt. Die individuellen Antigene aller Körperzellen sind identisch. Insofern ist eine strenge Spezifität nicht gegeben. M e d a w a r (48) kann das beweisen. Überträgt man dem Empfänger vor der Transplantation Leukozyten des Spenders, so ist der Organismus gegen das folgende Transplantat des Spenders sensibilisiert. Zudem stellte sich noch heraus, daß die Art der Immunisierung von der Herkunft des Gewebes unabhängig ist, daß sie also bei Haut, Cornea, Niere etc. nach dem gleichen Schema abläuft. Gleichzeitig ändert sich das Differentialblutbild. Während der Transplantation tritt eine Eosinophilie auf. Sie verschwindet etwa 40 Tage nach der Übertragung. R o g e r s (57) suchte nach einer Beziehung zwischen der Ausdehnung eines Transplantates und dem Grad der Abwehrmechanismen. Die Ergebnisse sind nicht eindeutig. Auch die Klinik zeigte, wie unberechenbar die Haftdauer ist. Bei weiteren Übertragungen wird sie immer kürzer. Wenn aber jedesmal neue Spender herangezogen werden, ist es natürlich anders. So kann die Überlebenszeit beträchtlich gesteigert werden, indem man viele kleine Transplantate mehrerer Spender gleichzeitig auflegt. Dabei geht man in der Klinik folgendermaßen vor: bei der Deckung einer großen Brandwunde nimmt man Auto- und Homoiotransplantate gleichzeitig. Die Hautstückchen werden mosaikartig aufgetragen. Dabei soll das Raster möglichst klein und bunt sein. So wird trotz der verschiedenen Überlebenszeit aller Transplantate vermieden, daß größere Areale zugrunde gehen. Dies war bislang der einzige Weg in der täglichen Praxis, ohne eine spezifische Behandlung Hautübertragungen erfolgreicher zu gestalten. Alle übrigen Methoden bedienen sich äußerer Einwirkungen.

Die Vorbehandlung konzentriert sich einerseits auf das Transplantat bzw. den Spender, andererseits auf den Empfänger. H a u s c h k a (29) behauptet, jedes beliebige experimentelle Einmischen sei geeignet, die Zellen von Spender und Empfänger einander näher zu bringen und so den

Untergang des Transplantates zu verzögern. Heute haben sich jedoch nur wenige Methoden bewährt; sie verhindern die Bildung von Antikörpern auf verschiedenen Stufen, blockieren sie im Falle einer Immunisierung oder nehmen sogar dem Transplantat die Antigenität.

Methoden zur Verlängerung der Überlebenszeit von Homoiotransplantaten.

A. Die Vorbehandlung des Empfängers:

1. Totalbestrahlung des Empfängers mit anschließender Übertragung von spendereigenem Knochenmark. Ein Transplantat vom Spender des Knochenmarkes kann jetzt einheilen. Diese Methode ist durch die "RUNTING - DISEASE" belastet, wobei das Knochenmark des Spenders Antikörper gegen den Empfänger bildet. Der letale Ausgang dieser Komplikation beschränkt seine Anwendung auf wenige, verzweifelte Fälle.

2. Sättigung des RES mit besonderen Stoffen. Dadurch sollen die Abwehrmechanismen blockiert werden. Es eignen sich kolloidale Substanzen. Kein Stoff vermochte bis jetzt einen entscheidenden Erfolg zu zeitigen. Am besten eignen sich Trypanblau und Thoriumoxyd (22), Benzol und Gelbkreuz (40). Diese Zellgifte hemmen die Phagozytose und bewirken eine Lymphopenie.

3. Entfernung verschiedener Organe, besonders der Milz oder der Lymphknoten. Das bedeutet Schwächung des Abwehrmechanismus der Blutzellen (52). Nach S n y d e r (68) vermag das nur die Kombination beider Methoden.

4. Diät, wobei der Nahrung Aminosäuren, Proteine und besonders das Pyridoxin fehlen (52). Der Organismus bekommt nun die Bausteine der Antikörper nicht mehr mit der Nahrung zugeführt und muß auf seine Reserven zurückgreifen. Der Antikörpertiter steigt daher sehr langsam an.

5. Ganzkörperbestrahlung bis knapp unter die Letaldosis (22;27;30;69). Das RES ist so stark geschädigt, daß es kaum Antikörper bilden kann.

6. Die Gabe endokrin wirksamer Substanzen wie Antihistamine, Na - Salicylat und Corticosteroide (9;37;38). Hydrocorti-

son und weitere adrenocorticale Substanzen zeigten eine ungleichmäßige, speciesverschiedene Wirkung. Bei Kaninchen war es gleichgültig, ob sie lokal oder allgemein verabreicht wurden. ACTH hatte fast keine Wirkung. Während der Schwangerschaft halten die Transplantate länger, weil die Produktion der Corticosteroide gesteigert ist. Die Erfolge sind aber nie voraussehbar, da dem Organismus die Abwehrbereitschaft auch anderen Noxen gegenüber genommen ist.

7. Behandlung des Empfängers unmittelbar vor oder kurz nach der Geburt, um immunologische Toleranz hervorzurufen (10;35). Das lebende Gewebsantigen des Spenders wirkt bereits dann ein, wenn die Fähigkeit der immunologischen Abwehr noch nicht entwickelt ist. Der nicht ganz ausgereifte Organismus wird umgestimmt oder "geprägt"; er toleriert jetzt das fremde Gewebe auch bei späterer Transplantation. Es handelt sich hier nicht um eine Blockierung der Abwehrmechanismen, sondern um induzierte Toleranz, die jedoch streng individualspezifisch ist.

8. Anregung des Stoffwechsels durch Injektion fremder Proteine. K a l i s s fand diese Möglichkeit bei Versuchen mit Mäusen (35), denen er Tumoren übertrug. Er bildete dafür den Begriff "ENHANCEMENT - EFFECT". Das bezieht sich auf die verlängerte Überlebenszeit von Tumortransplantaten, wenn Gewebsinjektionen vor der Verpflanzung vorgenommen wurden. Der angeregte Stoffwechsel richtet sich gegen die zuerst angebotenen Proteine. So wird der Immunmechanismus belegt und erschöpft sich bereits hier. Der Vorgang entspricht somit der Vorstellung einer Antikörper - Ablenkung, wie sie klinisch in Form der unspezifischen Desensibilisierung bekannt ist. Bei hoher Dosierung der "ablenkenden" Fremdproteine kann sich sogar das Bild der völligen Antigen-Absättigung, der Immunoparalyse entwickeln.

9. Dagegen bietet die Möglichkeit der spezifischen Desensibilisierung noch geringe Erfolgsaussichten. Die Immunvorgänge werden dabei bewußt wiederholt angeregt, um sie zu erschöpfen (52). Mehrere kleinere Einspritzungen von

Spender-Extrakten sollen eine Erhöhung der Toleranz bewirken.

10. Neuerdings wurde eine Möglichkeit der Verlängerung der Überlebenszeit von Transplantaten durch die Gabe von Cytostatika beschrieben (34;70). Hiezu wurde Dyclophosphamide, ein Ester des Stickstoff - Lost verwendet ("CYTOXAN"). Nach Verabreichung dieses Stoffes in beliebiger Form gingen Transplantate erst viel später zugrunde.

B. Vorbehandlung des Transplantates

1. Behandlung mit Streptokinase - Streptodornase (21). Die Überlebenszeit wächst beträchtlich. Ursache ist wahrscheinlich ein enzymatischer Wundüberzug. Dadurch wird die frühzeitige Resorption aller beim Eingriff frei werdenden Zellbestandteile verhindert.

2. Mechanische Veränderungen durch Lyophilisation, Erhitzen, Einfrieren oder Gefriertrocknung (3;66;73). Die Zellen werden zerstört, die Antikörper bleiben erhalten. Durch diese Versuche wurden Methoden zur Hautkonservierung gefunden. Bei vorsichtiger Behandlung waren die Zellen 7 Monate lebensfähig. Das ermöglichte die Einrichtung von Hautbanken.

Über die Stoffwechselveränderungen der Transplantate ist wenig bekannt. Besonders vor der Abstoßung besteht eine verstärkte Basophilie des Cytoplasmas, die bei der Demarkierung verschwindet. Sie ist ein Zeichen hoher Konzentration an RNS als Ausdruck verstärkten Zellwachstums bei der Proliferation. Es gibt genügend Reserven an Glykogen, sodaß die Zellen nicht an KH - Mangel zugrunde gehen. Weitergehende Untersuchungen wurden nicht angestellt.

Eine Möglichkeit, die Lebensdauer von Transplantaten zu verlängern, besteht in der Vorbehandlung mit elektrischem Strom.

S t r o m e f f e k t e

Die Fähigkeit des Körpers, aufgetretene Schäden aus eigener Kraft vermittels seiner biologischen Potenz auszubessern und den ursprünglichen Zustand wiederherzustellen, offenbart sich besonders bei den mechanischen Läsionen. Verlorengegangenes Gewebe wird, soweit möglich, von gleichartigem ersetzt. Sonst wird der Defekt mit andersartigem Gewebe gefüllt und imponiert später als Narbe. Diese Defektheilung ist ein Grundprinzip der Natur. Bei allen Tierarten und jedem mechanischen Trauma kann man das beobachten. Einzelne Ausnahmen sind zu selten, als daß man sie bei der Wundheilung in Betracht ziehen könnte.

Allein die Stromverletzungen weichen hiervon ab. Sie haben nicht nur ein eigenes klinisches und histologisches Bild, wie es allen Wunden zukommt, sondern der ganze Verlauf bis zur Heilung und noch darüber hinaus ist vom üblichen Bild völlig verschieden. Die subjektiven Empfindungen sind ebenfalls anders (32). Die elektrische Wunde ist vom Anfang an schmerzlos, wobei der Stromdurchgang durch den Körper verspürt und als solcher erkannt wird. Dies ist aber nur ein sekundärer Schmerz. Einmal werden die Nerven selbst betroffen und verursachen die typischen Sensationen ("Elektrisieren"). Zum anderen kontrahieren sich jene Muskeln, die in den Bereichen liegen, welche der elektrische Strom auf seinem Weg durch den Körper berührt. Gleichzeitig können auch Gewebszerreißungen, Auffaserungen und Verbrennungen auftreten, welche ihrerseits einen Schmerz hervorrufen, der aber nur zu Beginn des Stromdurchgangs besteht, weil da die typischen Veränderungen gesetzt werden.

Die Haut setzt an der Eintrittsstelle einen Widerstand entgegen (12), der erst überwunden werden muß. Dieser Widerstand kann im Einzelfalle nicht genau bestimmt werden. Zu der eigentlichen Körperwiderstand, der sich aus Haut- und Innenwiderstand zusammensetzt, addiert sich noch der Zusatzwiderstand, welcher die Summe der Leitungs-, Erdungs- und weiterer Spannungsverluste darstellt. Die einzelnen Komponenten variieren beträchtlich. Nur die Werte für

Entladungen ohne Kontakt sind einigermaßen konstant, was die nötige Spannung zwischen stromführenden Teil und Körper betrifft. Sie beträgt in nicht ionisierter Luft 1000 V für wenige Millimeter, 10.000 V für einige Zentimeter und 100 kV für einige Dezimeter Abstand. Feuchtigkeit, Verunreinigungen und Ionen z.B. bei Röntgenbestrahlung, können diese Werte herabsetzen. Am meisten veränderlich ist der Hautwiderstand. Hier sind viele Einflüsse mitbeteiligt. Er wechselt zwischen 40 und 100 kOhm/cm^2. Die Hornschicht ist ein schlechter Leiter und gleichzeitig ein Dielektrikum. Sie bildet daher für Gleich- und Wechselstrom ein Hindernis, für den Gleichstrom das größere. Überhaupt durchschlägt der Strom die Haut nicht sofort. Es ist immer eine gewisse Zeitspanne erforderlich, bis der Strom durch den Körper fließen kann. Der Widerstand nimmt nämlich durch Veränderungen ab, die durch die angelegte Spannung hervorgerufen werden. Deshalb erfolgt der Durchbruch bei höherer Spannung schneller. Bei einer Spannung von 200 - 500 Volt bahnt sich der elektrische Strom seinen Weg durch die Haut nach etwa einer Sekunde. An stark verhornten Stellen ist die dazu erforderliche Zeitspanne wesentlich verlängert.

Widerstandsenkend hingegen wirken guter Kontakt, Hautfeuchtigkeit, etwa Schwitzen, und starke Durchblutung. Hiervon wird der Gleichstrom mehr betroffen. Durch den Widerstand im elektrischen Fluß wird Wärme erzeugt. Diese J o u l e'sche Wärme verursacht an der Eintrittsstelle der Haut die typischen Veränderungen, welche als Strommarken imponieren. Sie sinkt mit zunehmendem Widerstand. Die abgegebene Wärmemenge läßt sich nach der Gleichung $cal = \frac{J^2 R}{4,178}$ errechnen. Daraus geht hervor, daß die Wärmemenge mit zunehmender Stromstärke progressiv steigt. Bei geringem Widerstand wird demnach auch mehr Wärme entwickelt und die Strommarken sind stärker ausgeprägt. Die widerstandssenkende Wirkung der Ca^{++} und Cl^{-} Ionen auf der Haut bleibt noch wochenlang nachweisbar! Bei großer Kontaktfläche sinkt die Stromdichte ebenfalls (Stromdichte und Widerstand stehen im reziproken Verhältnis zueinander). Bei extrem gutem Kontakt und gleichzeitiger großer Kontaktfläche wird der Widerstand so gering, daß man die Eintrittsstelle des Stromes nicht erkennen kann. Aus

demgleichen Grund ist es auch nicht angebracht von einer Eintrittsstelle zu sprechen, wenn der Körper im Wasser vom Strom durchflossen wird.

Einmal im Körper sucht sich der elektrische Strom den kürzesten Weg zum anderen Pol oder zur Erde, wenn nur eine Elektrode der Haut aufliegt. Dieser Weg orientiert sich nach dem inneren Widerstand und dem Spannungsgefälle. Der innere Widerstand ist im Verhältnis zum Hautwiderstand verschwindend gering. Er beträgt bei einer Kleinspannung von 3 - 4 V nur 1 kOhm. Dieser Wert schwankt wenig und stimmt für Gleich- und Wechselstrom überein. Gewisse Unterschiede für die einzelnen Gewebe ergeben sich aus ihrer Struktur und ihrem Wassergehalt, die jede für sich eine verschiedene Durchgängigkeit für den elektrischen Strom bewirken. Daraus resultiert eine absteigende Widerstandsreihe von : Fett, Knochen, Haut, Nerven, Muskeln und Blut. Aus dieser Aufstellung ist zu ersehen, daß sich der Strom vorwiegend, entsprechend dem K i r c h h o f f 'schen Gesetz der Stromverzweigung, längs der Gefäße, Muskeln und Nervenbahnen bewegt. Dabei überspringt er Gelenke höchst ungern. Genauso verhält sich die abgegebene Wärmemenge und deren Wirkung auf den Organismus.

Histologische Veränderungen wird er also vorwiegend in diesen Bereichen hervorrufen. Nur wenn der Weg des geringeren spezifischen Widerstandes einen größeren Umweg erfordert, sucht sich der Strom den Weg durch Gewebe höheren Widerstandes. Hier hinterläßt er nur bei hoher Spannung Schäden im sichtbaren Bereich. Entlang seinem Durchfluß finden sich Zerreißungen und Aufsplitterungen, Degregation von faserigem Gewebe und bisweilen Verbrennungen. Das Ausmaß der Verletzungen ist nach dem Stromunfall nicht abzusehen. An den Strommarken kann nur der Eintritts- und der Austrittspunkt des Stromes erkannt werden. Weitere Schlüsse lassen sich zwar im Hinblick auf den spezifischen Widerstand der Gewebsarten und der Likalisation der Strommarken ziehen, doch wird die Prognose mit der größten Vorsicht gestellt werden müssen. Eine äußerlich vollständig gesund aussehende Extremität kann z.B. im Innern soweit zerstört sein, daß eine Amputation erforderlich wird. Diese Fälle sind aber selten.

Glücklicherweise hat die durch elektrischen Strom verursachte Wunde die Tendenz, komplikationslos abzuheilen. Dabei sind an der Wunde hochvirulente Keime vorhanden (32), die beim Überimpfen Sepsis und letalen Ausgang zeitigen. Interessanterweise bleiben beim tödlichen Unfall die Strommarken länger als sonst von der Fäulnis verschont (12), während der restliche Körper verwest. Der Heilungsverlauf ist also allein schon deshalb komplikationslos, weil die elektrische Wunde von Anfang an von Entzündung und Vereiterung verschont bleibt. Man kann auch keine Trennungs- z o n e zwischen gesundem und betroffenem Gewebe finden, wie das bei den übrigen Verletzungen der Fall ist. Hier gibt es eine Trennungs l i n i e. So bleiben die Nekrosen ohne Wirkung auf das benachbarte Gebiet. Es ist schwer vorstellbar und noch nicht bekannt, auf welche Art sich gesundes und elektrisch verändertes Gewebe derart scharf voneinander abgrenzen kann. Die Heilungsergebnisse sind derart vollkommen, wie man es sich bis jetzt nicht vorstellen konnte. Beispielsweise wurde beobachtet, daß eine durch Blitz oder Stromschlag verursachte Katarakt sich spontan zurückbildet, kreisförmige Perforationen des Trommelfelles von 1 - 2 mm Durchmesser glatt und ohne Narben heilen, eine Gelenkkapsel selbst bei ausgedehnter Verletzung sich völlig regeneriert oder ein ganz zerfallenes Lig. radii anulare sich vollständig restituiert. Auch der Patient fühlt sich allgemein nach Stromunfällen wohl (31). Er verspürt meist keine Schmerzen und evtl. vorhandene Störungen wie Paresen gehen rasch zurück. Sehr selten bleibt eine vasomotorische oder psychische Labilität zurück, die vielleicht mehr dem Unfallerlebnis als dem daraus resultierenden Trauma zuzuschreiben ist.

Die Eigenart und Eigengesetzlichkeit der elektrischen Wunde läßt sich auch durch eine Gegenprobe bestätigen: unterzieht man die Wunde einer Routinebehandlung, z.B. durch Excision der Wundränder, so verliert sie ihre charakteristischen Eigenschaften und besonders die Fähigkeit zur restitutio ad integrum. Es gibt jedoch Phänomene, bei denen die typischen Erscheinungen fehlen, dafür zwei kontrastierende, dem Plus- und Minuspol entsprechende Stromeffekte nebeneinander bestehen. Diese "Juxtaposition poldifferenter

Stromeffekte" nach J e ll i n e k (32) konnte noch nicht geklärt werden.

Die Deutung der makroskopischen Befunde ist noch nicht restlos gelungen. Umso weniger konnten aus ihnen Schlüsse auf den eigentlichen Mechanismus des Stromunfalls gezogen werden. So wurde versucht, durch hidtolcgische Untersuchungen das eigenartige Verhalten der durch den Strom erzeugten Schäden zu ergründen. Im Mikroskop erschienen die Muskelfasern gequollen. Die Querstreifung ist verwaschen oder gänzlich aufgehoben. Dasist die Folge des Myoplasmazerfalls. Es erscheint trüb und körnig. Das gleiche Bild bietet die Hornschicht. Sie ist gequollen und homogenisiert. Bei starken Strömen ist sie in ihren Spalten aufgelockert. Die Oberhaut wird abgehoben, wobei die Keimschicht regelmäßig durch die Spaltbildungen zerstört wird. Die Zellen dieser Schicht erscheinen geschrumpft. An den Strommarken und ihrer Umgebung kann man ersehen, welcher Pol aufgelegen hat. So ist die Haut in der Nähe des positiven Poles grünlich verfärbt und zeigt einen Krater. Das ist als eine Reaktion der Kupferelektrode gedeutet worden. Am negativen Pol zeigt die Haut eine braune Verfärbung mit Blasenbildung. Hier hat sich beim Stromdurchfluß in der Hitze Hämazoxylin gebildet und die dunkle Tönung des Epithels verursacht.

Versuche der Elektrokoagulation mit Gleichstrom (59) haben ergeben, daß die Stromrichtung insofern Einfluß auf die Blutgerinnung nimmt, als am positiven Pol die Blutung eher steht. Auf der Hornschicht zeigen sich gelbbraune Borken aus verkohltem Gewebe. Das ganze Epithel ist wabig durchsetzt. S c h r i d d l e und B e e k m a n (63) vermuten, daß durch die Ohm'sche Widerstandswärme die Gewebsflüssigkeit in den gasförmigen Aggregatszustand übergetreten ist und durch die damit verbundene Ausdehnung multiple kleine Blasen entstanden sind, wo diese Gasperlen am Zusammenfließen gehindert werden, würden diese Hitzewaben erscheinen. Die Bindegewebsfasern weisen eine deutliche Querbänderung auf. Mitunter haben sie eine enge und scharfe Zackung. Sie werden wie die Muskelfasern undeutlich und ihre Grenzen sind verwaschen. Dazu zeigen ihre Zellkerne eine Färbbarkeit, welche auch im Zytoplasma angedeutet ist.

So erkennt man Zonen mit ausgesprochener Basophilie, daneben Lichtungsbezirke und ausgedehnte Verdichtungen, die ihre Ursachen in ausgedehnten Schrumpfungen haben. Bei Einwirkungen des Gleichstromes sieht man besonders am positiven Pol Fasereinschmelzung und andere Hinweise auf Hitzeeinwirkung. Die E l a s t i c a wird im Stromfluß in eine P l a s t i c a umgewandelt und so das Gewebe außerordentlich dehnungsfähig. Die regenerierte Haut zeigt im Mikroskop äußerst feine Netze aus elastischen Fasern, was bei Hautnarben nach Verbrennungen oder Verätzungen niemals vorkommt. Das macht sich äußerlich insofern bemerkbar, als die neu gebildete Haut nach völliger Zerstörung der betreffenden Partie zart und weich und auf der Unterlage glatt verschieblich ist.

Dieser Befund ist umso beachtenswerter, als es gerade die elastischen Fasern sind, die nicht nur eine direkte Relation zwischen Strom und Materie erkennen lassen, sondern auch eine spezifische in Form der Umwandlung von Elastica in Plastica, was dem Problem Strom und lebende Substanz eine besondere Note verleiht. Der Prozeß ist reversibel: aus der Plastica entsteht im Laufe der Zeit wieder Elastica, aus der sie hervorgegangen ist. Die Strommarke heilt rasch und ohne Eiterung ab unter Bildung einer weichen Narbe, die mitunter auch fehlen kann. Auch die dichten und perivaskulär angeordneten Leukozyteninfiltrate verschwinden. Interessant ist als Befund noch der Zerfall der N i s s l'schen Substanz in den Ganglienzellen des Gehirns. Leider können Befunde des ZNS nur an Toten erhoben werden, sodaß eine durchaus mögliche Wiederherstellung des Tigroids nicht bewiesen werden kann. Diese mikroskopischen Veränderungen bergen in ihrer Deutung keine gesteigerten Schwierigkeiten. Anders verhält es sich mit den typischen Veränderungen in der Form des Zelleibs und Zellkerns. Die Kerne können chromatinarm und pyknotisch werden, die Zellgrenzen unscharf erscheinen. Die Ausführungsgänge und die Gefäße sind in dieser Beziehung gleicherlaßen mitbetroffen. Die Kerne werden im Bereich der Strommarken strichförmig und die Zellen länglich ausgezogen. Die Basal-Zellen nehmen Faden- oder Spindelform an. Diese Erscheinungen sind nicht auf die Hitzewirkung und anders

Effekte, wie sie beim Stromfluß auftreten, zurückzuführen. Sie sind eine ganz spezifische Erscheinung, die nur noch bei Laugenverätzung anzutreffen ist.

Die Deutung der Wärmeausdehnung trifft nicht zu, da der geringste mechanische Widerstand nicht unbedingt mit der Stromrichtung, in welcher die Ausziehung erfolgt, übereinstimmt. P r o p s t (53) denkt eher an eine Ladungsveränderung im Gewebe. Denn der Stromfluß ist ebenso wie die elektrolytische Einwirkung der Lauge mit einer Assymetrie der Ladungsverteilung verbunden. Diese bewirkt ein elektrisches Gefälle, ein Potential, das sich durch eine Verschiebung der Ionen auszugleichen versucht. Die Untersucher sind sich in diesem Punkte nicht einig. Die Kernverziehung ist bisweilen kaum vorhanden, teilweise bei Wechselstrom stärker ausgeprägt. Dabei hat diese Art der wechselnden Ladungsverteilung nur eine geringe elektrolytische Wirkung. Jedenfalls müßte eigentlich der Gleichstrom eher Veränderungen hervorrufen, wenn man die fadenförmige Ausziehung mit Ladungsveränderungen begründen will.

Weitere gleichzeitig auftretende Phänomene werden den verschiedensten Ursachen zugeschrieben, ein Zeichen für die schwierige Klassifizierung aller Vorgänge, die erst nach dem eingreifenden Ereignis beobachtet werden können. So finden sich bisweilen neben der fadenförmigen Ausziehung büschelförmige Auffaserungen der Kerne. Sie erinnern stark an die spezifischen Effekte der Kathode, sodaß hier eine Komponente des Gleichstroms zu finden ist. Manchmal ragen die Kerne des Epithels und der glatten Muskelfasern sogar über den Zelleib hinaus. Dabei bleibt aber der Zusammenhang der Gewebe immer gewahrt! Eine kreisförmige Anordnung der länglichen Kerne gibt es im homogenen Gewebe allein bei der glatten Muskulatur. Dies ist wahrscheinlich die Folge einer terminalen Muskelzuckung, die durch den Stromstoß verursacht wurde und die sich nicht mehr gelöst hat.

Eine ähnliche Wirbelung zeigen die Mediakerne der Gefäßwand. Sie lassen einen spiraligen Stromfluß vermuten, der sie so gekrümmt polarisiert hat. Die Polarisierung ist ein Faktor, der einerseits aus den Eigenschaften des elektrischen Stromes, andererseits aus dem Verhalten

der Zelle resultiert. So betrachtet J e l l i n e k die Zelle als einen Gegenspieler des Stromes vermittels ihrer polaren Aktivität. Er vertritt damit die Ansicht, daß die Einzelzelle nicht hilflos dem Strome ausgesetzt ist, sondern ihre biologischen Funktionen sogar gegen elektrische Einwirkungen einsetzen kann. Etwas Ähnliches vermag auch der Gesamtorganismus (33): Stromunfälle verlaufen harmloser, wenn man auf das Ereignis vorbereitet ist. Bekanntlich wurden die hohen Spannungen des elektrischen Stuhles mehrere Minuten ausgehalten. Die psychische Komponente darf also nicht unterschlagen werden! Denn auch im Schlaf hinterlassen z.B. Blitzschläge geringere Spuren als im Wachzustand, während ängstliche Personen bei einem Stromunfall starke Verletzungen davontragen.

Die biologische Gegenkomponente muß natürlich ihre Grenzen haben. Diese sind abhängig von der Stromstärke, der Stromart und bei Wechselstrom auch von der Frequenz. Tatsächlich ist der letzte Faktor entscheidend. Je mehr Perioden der Wechselstrom in einer Zeiteinheit hat, umso harmloser wird er, wenn man von den extrem niedrigen Frequenzen unter 100 Hz absieht, die neben der Wirkung auf Zelle auch die Reizleitung in den Neuriten beeinflussen. Über 10 kHz läßt die Gefährlichkeit stark nach, bei 100 kHz können vom Menschen 500 mA ohne Schaden vertragen werden. Bekannt ist ja schon lange die Gefahrlosigkeit der sog. T e s l a Ströme. Allerdings kann die Verträglichkeit dieser höchstfrequenten Ströme rein chemisch und physikalisch erklärt werden. Die Bedeutung der von J e l l i n e k geforderten biologischen Aktivität wird erst nach der Stromverletzung deutlich, weil die Kernveränderungen reversibel sind und nach 2 - 5 Wochen der alte Zustand wieder erreicht ist. Die reversible Veränderung könnte so gedeutet werden, daß die vorher im Kern geknäuelt liegenden Fadenmoleküle bei Änderung der Ladung eine Streckung und Ausrichtung im elektrischen Feld erfahren. Davon scheint das Zytoplasma weniger betroffen zu sein. Der Kern ist es, der vorwiegend aus DNS-Fadenmolekülen besteht, die ausgezogen werden. Im Gegensatz dazu bestehen Nukleolen und Zytoplasma aus globularen RNS! Vielleicht kann man durch die Annahme der Streckung auch die Forderung der Hypothese erfüllen, daß die Grundstruktur der elastischen Fasern geändert werden muß, ein Vorgang, der auch

reversibel ist. Weitere Beweise für die ausrichtende Wirkung des elektrischen Stromes in der Zellstruktur lassen sich erbringen: ähnlich wie die regelmäßige Struktur der Cornea Lichtstrahlen durchläßt, bildet ein durchflossener Knochenkallus wegen seiner dadurch erzwungenen Regelmäßigkeit für die Röntgenstrahlen kein Hindernis, sodaß er auf der Röntgenplatte gar nicht erscheint!

Die Frage, ob letztlich Eiweiße reversibel gefällt werden können, ist bislang noch nicht entschieden. Die folgenden Versuche mit stromdurchflossenen Transplantaten mögen einige Hinweise erbringen. In diesem Zusammenhang ist eine Verlängerung der Überlebenszeit von Haut - Homoiotransplantaten durch Vorbehandlung mit elektrischem Strom erstmals von G e m ä h l i c h (23;24) erwogen und geprüft worden.

V e r s u c h s a n o r d n u n g

Die Eigenarten der elektrischen Wunde, ihres Heilungsverlaufs und ihrer histologischen Phänomene ermutigten zu der Frage, ob und wie weit aus der Summe aller Befunde für die praktische Medizin Nutzen gezogen werden kann. Dabei imponieren gerade die reversiblen Erscheinungen in Kern und Zelle. Unter den vielen Möglichkeiten ihrer Deutung lenkte die Ansicht, daß durch den Strom gewisse Eiweiße auf bisher nicht geklärte Art reversibel verändert werden, das Augenmerk auf das Gebiet der Transplantation. Denn auch hier brachten Experimente, die sich mit dem Einfluß von chemischen Veränderungen auf das Schicksal der Transplantate befassen, erfolgversprechende Ergebnisse. Andererseits erwies sich die Unverträglichkeit des Organismus fremden Geweben gegenüber als eine unüberwindbare Barriere. Die Vorbedingungen für die erfolgreiche Übertragung von Homoiotransplantaten liegen in der Praxis zu selten vor. Alle bisherigen Bemühungen richteten sich auf die Vorbehandlung des Empfängers, indem sie die Abwehrreaktionen unterdrücken sollten, und die des Transplantates, wodurch die Antigenität gemildert werden sollte. Die Erfolge sind überwiegend enttäuschend. Eine gewisse Toleranzsteigerung bei fremden Geweben wird mit der Anfälligkeit gegen banale Einflüsse erkauft, die sonst an der allgemeinen Abwehrschranke abgeprallt wären. Der Bereich der Schadensmöglichkeit wird eingeschränkt, wenn man sich bei der Vorbehandlung auf das Transplantat konzentriert. Bislang wurden in ihm Proteine chemisch, thermisch oder mit Strahlen hoher Quantenenergie gefällt. In der Strombehandlung bietet sich der Weg an, die Eiweiße reversibel zu verändern. Allein eine Veränderung der Proteine könnte die Toleranz des Empfängers erhöhen. Die Abwehrmechanismen würden zum üblichen Zeitpunkt erfolgen, allerdings weniger heftig. Sie sind nach etwa 2 Wochen zu erwarten, weil erst dann Antikörper gegen fremdes Eiweiß gebildet sind. Durch die Strombehandlung würden die Proteine jedoch nur so weit verändert, daß sie sich wieder zu ihrer ursprünglichen Struktur zurückverwandeln könnten. Für diese Auffassung sprechende Befunde wurden bereits

erbracht (23;24). Der Zeitraum eines solchen Ablaufes liegt bei 2 - 5 Wochen. Die Angaben sind bisher nicht zuverlässig, da eine dauernde histologische Kontrolle über den Vorgang der Restrukturierung bis jetzt nicht angestellt wurde. Der Grund für den weiten Spielraum in den zeitlichen Angaben ist darin zu suchen, daß der Grad der Veränderung jedesmal anders war und daß die Eiweiße verschieden stark vom Strom betroffen wurden. Das kann auch an der im Augenblick vorliegenden aktiven polaren Potenz liegen, an deren Existenz J e l l i n e k glaubt. Gleiche Stromstärken und Mengen zeitigen demnach nie die gleichen Ergebnisse! Dies tritt jedoch ganz in den Hintergrund, wenn man die fundamentale Erkenntnis bedenkt, daß eine Änderung der Eiweißstruktur ohne eine Beeinträchtigung der Zellfunktion möglich ist. Eine derartige Vorstellung widerspricht den derzeit noch gültigen zellularpathologischen Grundsätzen.

Da nun die Proteine eines Transplantates allmählich zu ihrer ursprünglichen Struktur zurückgebracht werden, finden die Antikörper nicht nur das Substrat vor, das ihre Produktion angeregt hat. Die aktuelle Abwehr müßte zu spät kommen und auf die alte, in diesem Augenblick überholte Situation zielen. Freilich werden neue Antikörper gebildet, die das teilweise gewandelte Protein neutralisieren sollen, aber auch sie kommen zu spät. Dieser Vorgang wiederholt sich so lange, bis die Zellen des Transplantates die im Stromfluß entstandene Veränderung überwunden und ihre ursprüngliche Struktur wieder angenommen haben. Erst jetzt werden die zuletzt gebildeten Antikörper das ihnen entsprechende Antigen vorfinden und so den Abbau des Transplantates herbeiführen. Daneben könnte die Strombehandlung eine neue Methode des E n h a n c e m e n t sein. Denn auch hier wird der Immunmechanismus auf die falsche Fährte gelockt. Die blockierenden Stoffe werden zugleich mit dem Transplantat dem Körper angeboten. Zudem ändern sie sich im Laufe der Zeit, sodaß der Effekt noch gesteigert wird.

Wenn diese Überlegungen richtig sind, müßte das Transplantat in seiner Überlebenszeit und Haftdauer die Periode umfassen, die für die Rückveränderung der Eiweißstruktur benötigt wird und der für die Entstehung

der Antikörper erforderlichen Spanne. Auf andere Fragen, wie z.B. sich Blutgruppen oder verwandte Individuen verhalten, kann in diesem Zusammenhang nicht näher eingegangen werden.

Als Versuchsorgan bot sich die Haut an. Sie läßt sich immer gut beobachten und die Eingriffe bedeuten für das Tier keine allzu große Belastung. Ein Homoiotransplantat der Haut kann so in allen Phasen verfolgt werden. Geringste Anzeichen eines abnormen Einheilungsverlaufes fallen sofort auf und können während ihrer weiteren Entwicklung beobachtet werden. Eine Hautübertragung ist für ein Tier keine eingreifende Operation. Sie ist schnell durchgeführt und bedarf keiner diffizilen Narkose. Man hat keine Verluste zu erwarten. Zudem ist die Haut das einzige Organ, dessen Stromdurchgang mit einfachen Mitteln genau gemessen werden kann. Auch die Stromrichtung ist wohl definierbar, was bei einem kugeligen oder quaderförmigen Organ auf Schwierigkeiten stößt. Als Versuchstiere wurden Kaninchen ausgewählt. Sie eignen sich besonders für diese Art der Transplantation. Sie sind einerseits leicht zu pflegen und zu kontrollieren; andererseits besitzen sie genügend Körperoberfläche für diese Eingriffe. Auch ist das Verhalten von Haut-Homoiotransplantaten an Kaninchen vielfach untersucht und es stehen hier die meisten Ergebnisse zur Verfügung. So konnte eine Reihe von Voruntersuchungen betreffs Haftdauer etc. übergangen werden. Zudem ist gerade bei Kaninchen die Haut das reaktivste Gewebe im Bezug auf die immunologische Antwort. Dies sind die Gründe, weshalb das vorliegende Untersuchungsmaterial herangezogen wurde. Bei der Auswahl der Kaninchen war die Rasse entscheidend. Es wurden mehrere Stämme gehalten und streng getrennt. Dadurch wurde vermieden, daß verwandte Tiere als Spender und Empfänger gleichzeitig ausgesucht wurden. In jeder Untersuchungsgruppe wurden mehrere Angehörige eines Stammes eingesetzt, damit die genetische Differenzierung von Spender zu Empfänger möglichst groß war. Zwar ist ihr Einfluß nicht hoch einzuschätzen, doch sollten die Resultate von dieser Seite nicht verfälscht werden. Die Wahl fiel außerdem auf große und gut genährte Exemplare. So war das Risiko des Eingriffes, der Narkose und der Infektion gering. Die Kaninchen wurden an Rücken und Flanken geschert und anschließend feucht abgerieben. Danach wurde ein

Bariumsulfit-haltiges Haarentfernungsmittel aufgetragen. Nach etwa 2 Minuten konnten die Haare schonend abgestrichen werden. Anschließend wurden die Tiere wieder gewaschen und letzte Reste des Mittels (P i l c a) entfernt. Abgerieben und getrocknet wurden sie in die Box zurückgebracht und dort für mehrere , mindestens aber für einen Tag belassen. Da das Haarentfernungsmittel die Haut reizt, wurde ein stumpfer Schaber verwendet. Die mehrtägige Pause zwischen Rasur und Operation ließ eventuell aufgetretene Hautreizungen wieder zurückgehen. Der Rücken der Kaninchen wurde deshalb als Operationsgebiet ausgesucht, weil hier seitlich der Wirbelsäule die größten, weder Knochen noch Gelenke bedeckenden Hautgebiete sind. Daher ist hier der ausgedehnteste faltenlose Bezirk zu finden. Neben den rein anatomischen Vorteilen war es außerdem günstig, daß dieses Gebiet weniger beansprucht ist als z.B. die Bauchhaut, und die Transplantate vor mechanischen Einflüssen weitestgehend geschützt waren. Hals und Flanken wurden gleichzeitig enthaart, damit auch die Hautoberfläche in der Umgebung der Transplantate beobachtet werden konnte. Bei Spender und Empfänger gestalteten sich die Vorbereitungen gleich. Nun folgte die Hautentnahme am Spender. Das Tier wurde zuvor mit T r a p a n a l i.P. betäubt. Dieses Mittel kann leicht appliziert und dosiert werden. Der zuerst verwendete Äther erwies sich als zu gefährlich, zumal bei Kaninchen die Lunge das Schockorgan darstellt.

Nach gründlicher Desinfektion mit K o d a n wurde dem Versuchstier unter streng aseptischen Kautelen am Rücken Haut entnommen. Das geschah bei einer Serie in Form von T h i e r s c h-Lappen, bei einer anderen in Form von V o l l h a u t - Lappen. Die Thierschlappen sollten zunächst zeigen, inwieweit die Empfänger auf das aufgesetzte Transplantat reagieren. Die Vollhautlappen dagegen brachten einen massiven Einbruch in das "milieu intérieur" des Empfängers. Da auch die Haarpapillen als Hautanhangsgebilde darin mitenthalten waren, konnte in einigen Fällen wieder einsetzender Haarwuchs beobachtet werden. Bei den Vollhautlappen war ein besserer Anschluß an das Blutgefäßsystem des Empfängers zu erwarten. Daher konnten genauere und allgemein gültigere Aussagen gemacht werden. Der Defekt am Rücken des Spenders

wurde durch Zusammenziehen und Vermähen der Wundränder geschlossen. Ein leichter Verband verhinderte Sekundärinfektionen. Nach der Gewinnung der Transplantate folgte deren elektrische Behandlung. Sie bestand in einer Durchströmung mit Gleichstrom. Dies wurde in einer Elektrophoresekammer vorgenommen.

Für das Vorhaben erwies sich die Variation nach D u r r u m als die günstigste. In ihr ist ein Papierstreifen, auf dem das Material aufgetragen wird, über eine Plexiglasstange zeltförmig ausgespannt. Die beiden Enden tauchen in die Pufferlösung ein. Die Lösungen beider Elektroden sind voneinander getrennt. Diese Anordnung des Streifens hat den Vorteil, daß keine Albuminschleifen auftreten können. Mehrere herausnehmbare Schieber in den Pufferlösungen bewirken, daß die an den Platinelektroden abgeschiedenen Substanzen hängen bleiben. Nachdem die Spezialstreifen einige Stunden gründlich durchfeuchtet waren, wurden die Transplantate am Giebel des Papierzeltes aufgebracht. Dabei wurden sie so gedreht, daß die Richtung des Stromes mit den Hautlinien übereinstimmte. Nun konnte die Strombehandlung beginnen. Der zur Kammer gehörige Geräteteil lieferte Gleichstrom von 0 - 400 Volt, bei einer Stromstärke von 0 - 40 mA. Eine elektronisch gesteuerte Einrichtung sorgte für den Ausgleich der beim Stromdurchfluß auftretenden Widerstandsänderungen. Deshalb konnte dem Geräteteil Gleichstrom entweder konstanter Stromstärke oder konstanter Spannung entnommen werden. Vermittels eines Drehwiderstandes konnten die gewünschten Werte eingestellt werden. Da der Transport der Ionen und damit die geleistete Arbeit aus dem Produkt I x U x T zu errechnen, der Spannungsabfall im Transplantat aber nicht genau bestimmbar ist, wurden die Versuche größtenteils bei konstanter Stromstärke durchgeführt. Einige Male wurde auch die Spannung konstant gehalten. Allerdings sind die bei dem beschriebenen Gerät erreichbaren Werte zu gering, als daß spezifische Spannungswirkungen erzielt werden konnten. Durch die Möglichkeit der Verpolung konnte die Pufferlösung geschont oder gar regeneriert werden. Doch wurde allein schon aus Sterilitätsgründen auf diese Möglichkeit verzichtet. Die benützte Lösung sollte keine pharmakologische Wirkung zeigen und sich im physiologi-

schen Bereich einstellen lassen. Die Pufferkapazität war nicht entscheidend, da mit nur relativ geringen Strommengen gearbeitet wurde. Der B a r b i t a l - N a t r i u m Puffer nach M i c h a e l i s (20) erwies sich als der geeignetste. Sein Bereich umfaßt ph = 6,8 bis ph = 9,6. Die Ingredienzien sind 0,1 molare Lösung von Barbitalnatrium (= 20,6 g/Liter) und 0,1 n HCl. Von den beiden Lösungen ergaben im Verhältnis 550 : 450 vermischte Mengen 1000 ml Pufferlösung mit dem ph von 7,156. Der Puffer wurde unter sterilen Kautelen angesetzt.

THIERSCH-LAPPEN

Transplantat	Größe cm^2	Behandlung mA x sec.	Empfänger	Überlebenszeit Tage	
1	2 x 2	5 x 300	I	34	
2	1,5 x 2	10 x 60	I	29	
3	1,5 x 2	9 x 90	II	22	abgeriss.
4	1,5 x 1	5 x 120	II	22	
5	1 x 4	5 x 15	III	21	abgeriss.
6	1 x 4	6 x 30	III	21	
7	1 x 3	5 x 30	IV	30	
8	2 x 3	---	IV	22	
9	2 x 3	1,5 x 30	V	13	abgeriss.
10	1 x 2	---	V	13	
11	2 x 2,5	0,5 x 30	VI	34	
12	1 x 3	---	VI	14	
13	2 x 3,5	2 x 30	VII	25	
14	1,5 x 2	---	VII	27	
15	2 x 2,5	1 x 30	VIII	2 Kaninchen	
16	1 x 2	---	VIII	2 gestorben	
17	2 x 3	2 x 30	IX	12	abgeriss.
18	1,5 x 1	---	IX	12	

VOLLHAUTLAPPEN

Transplantat	Größe cm^2	Behandlung mA x sec.	Empfänger	Überlebenszeit Tage	Excision Tage
1	2 x 3	5 x 60	A	über 14	nach 14
2	2 x 2	10 x 60	A	über 21	nach 21
3	3 x 4	5 x 30	B	über 14	abgeriss.
4	1 x 3	20 x 120	B	über 17	abgeriss.
5	2 x 2	5 x 120	C	über 11	nach 11
6	1 x 3	5 x 240	C	über 11	nach 11
7	2 x 3	6 x 180	D	über 13	nach 13
8	1 x 2	6,5 x 240	D	über 13	abgeriss.
9	7 x 12	21 x 180	E	über 11	nach 11
10	5 x 6	17 x 180	F	über 21	nach 21
11	5 x 6	17 x 180	G	über 5	Tier gestorben
12	5 x 7	25 x 240	H	über 21	Teilexcision nach 14 T. Ganzexcision nach 21 T.
13	5 x 7	25 x 240	I	über 21	abgeriss.

Ergebnisse

I) THIERSCH Lappen

Die Größe der Lappen betrug zwischen 1 x 1,5 und 5 x 1,5 cm^2. Die Strommenge wurde zwischen 5 mA x 15 sec. und 5 mA x 120 sec. variiert. Aus technischen Gründen konnten die Lappen nicht größer gehalten werden. Eine weitere Steigerung der Strommenge erschien zwecklos, da, wie Vorversuche zeigten, keine Verbesserung der Ergebnisse erzielt werden konnte. Das Schicksal der behandelten Transplantate unterschied sich von dem der unbehandelten in zweierlei Hinsicht: einmal waren der Untergang und die Abstoßung verzögert; zum anderen war das klinische Bild verändert.

Nach der elektrischen Behandlung nahm das Transplantat eine dunklere Tönung an. Das konnte keineswegs durch die O h m-sche Wärme, die bei Stromunfällen sonst den Blutfarbstoff oxydiert, verursacht worden sein, und zwar aus folgendem Grund: die zu behandelnde Haut lag mit der Basalschicht auf dem durchfeuchteten Papierstreifen und hatte daher guten Kontakt. Somit war der Übergangswiderstand, der für die Wärme entscheidend ist, sehr gering. Die eigentümliche Verfärbung ist vielmehr nach J e l l i n e k (32) ein spezifisch elektrogener Nacheffekt der Pigmentzellen und eine besondere Reaktionsform der Hautzellen auf den Strom. Der eingesetzte und angenähte Thiersch-Lappen heilte in allen Fällen ohne Komplikationen ein. Nach einigen Tagen wurde er zunehmend härter, sodaß kaum mehr gebogen werden konnte. Die Konsistenz blieb in den folgenden Wochen unverändert. Nur die Färbung des Transplantates wurde weiterhin dunkler. Wegen dieser Verhärtung und der Pigmentverschiebung war es nicht möglich, entzündliche Reaktionen des Transplantates klinisch festzustellen. Falls ein Erythem oder ein Ödem aufgetreten sein sollte, so konnte es nur geringen Grades gewesen sein. Derartige Erscheinungen waren bisweilen in der umgebenden Haut zu sehen. Es handelte sich dann um eine leichte Rötung, die während der ersten Tage nach dem Eingriff bestand. Auch das geringe Ödem in der nähe-

ren Umgebung der Spenderhaut bildete sich in der ersten Woche zurück. Der Befund blieb dann zunächst unverändert. Nach etwa 12 Tagen war zum erstenmal eine Schrumpfung zu erkennen. Sie war sehr gering und bezog sich, soweit man überhaupt Aussagen machen konnte, vorwiegend auf die Richtung des durchgeschickten Stromes. Gleichzeitig erschien das Transplantat etwas verdickt. In den folgenden Wochen wurde die Oberfläche zunehmend rauh und runzelig. Dazu gesellten sich kurze Querwellen. Dies mag der Hauptgrund für die Verkürzung des Transplantates gewesen sein. Seine Längsausdehnung betrug zuletzt nur mehr ca. 80% des ursprünglichen Wertes, die Querausdehnung blieb unverändert. Bisweilen war eine Ecke des Transplantates aufgeworfen und für 2 - 3 mm dehiszent. Dieser Befund blieb unverändert, bis die Oberfläche borkig wurde und das Transplantat sich im Ganzen abhob. Nach dem Abfallen blieb ein blasses Häutchen im Bett des Transplantates zurück. Es hatte eine geringere Ausdehnung und zeigte an, wie weit die Haut des Empfängers vom Rande her eingewachsen war und das Transplantat unterminiert hatte. Der Defekt hatte daher ovale Form. Nach weiteren 10 Tagen war die Wunde ganz verheilt und mit Narbengewebe verschlossen.

Ein Vergleich von behandelten und nicht behandelten Homoiotransplantaten der Haut bei Kaninchen zeigte eine deutliche Verlängerung an. Während normale Hautlappen (45;46;64) nach 8 - 9 Tagen der Nekrose verfallen, blieben die mit Strom durchflossenen Stücke bis zu 34 Tagen aktiv, um dann nach einigen Tagen nekrotisch zu werden und abzufallen. Die Durchschnittsdauer betrug 30,4 Tage. Hier sind allerdings die Fälle ausgeklammert, bei denen das Transplantat vorher entfernt wurde. Die Kaninchen empfänden nämlich durch den Verband einen Juckreiz, sodaß sie die Binden abzustreifen versuchten. Einmal verstarb ein Tier. Die Todesursache konnte nicht festgestellt werden, das Transplantat war noch gut erhalten. Eine Abhängigkeit des Heilungsverlaufes von der applizierten Strommenge konnte nicht festgestellt werden. Jedenfalls bestehen keine ~~signifikanten~~ Unterschiede. Desgleichen war die Größe der Transplantate für die Überlebenszeit bedeutungslos. Allenfalls konnte insofern ein mechanischer Einfluß verantwortlich gemacht werden, als kleine

Stücke weniger gut zu fixieren waren und etwa auftretende Falten hier natürlich mehr störten.

Bei einigen Empfängern wurde zur Kontrolle ein zweites, unbehandeltes Transplantat eingepflanzt. Dieses machte die typischen Veränderungen durch. Doch auch bei ihnen war die Überlebenszeit deutlich verlängert, nämlich auf durchschnittlich 21 Tage! Die Ursache ist im E n h a n c e m e n t - Effekt zu suchen. Dieser beruht auf der gleichzeitigen Übertragung des behandelten Transplantates. Dieses blockiert den Abwehrmechanismus und lenkt ihn ab. Das wirkt sich natürlich auch zu gunsten des unbehandelten Transplantates aus, sodaß dessen Abstoßung verzögert wird. Im Verein mit der reversiblen Eiweißveränderung wird die Toleranz noch gesteigert.

II) V O L L H A U T L A P P E N

Die Größe dieser Lappen betrug zwischen 1 x 2 und 7 x 12 cm^2. Die applizierte Strommenge variierte von 50 mA x 30 sec. bis 25 mA x 240 sec. Die Werte lagen somit deutlich über denen der Thierschlappen. Weil das Gewebe mehr Schichten umfaßte, mußte die Strommenge heraufgesetzt werden. Nach der Strombehandlung erschienen auch diese Transplantate dunkler. Sie heilten alle ohne ein Zeichen einer Infektion ein. Nach wenigen Tagen waren sie bretthart und konnten kaum mehr geboten werden. Ödeme und Erytheme waren weder am Transplantat noch in der umgebenden Haut zu bemerken. Der Befund änderte sich während der nächsten Tage nicht. Erst nach zwei Wochen war eine leichte Schrumpfung zu sehen. Dies war jedoch nicht bei allen Transplantaten der Fall. Einige ließen flache Wellen erkennen, ohne daß sie abgehoben wurden. Ein Erguß war niemals tastbar. Auch nach drei Wochen waren sie gleich gut durchblutet und erhalten. Da diese Zeitspanne mindestens eine Verdoppelung der normalen Überlebenszeit bedeutete, wurde der endgültige Untergang der Transplantate nicht mehr abgewartet, sondern eine Totalexstirpation vorgenommen. Es sollte dadurch die biologische Aktivität histologisch untermauert werden. Schon makroskopisch zeigten sich Gefäßverbin-

dungen vom Empfänger zum Transplantat. Beim Einstechen ergab sich eine Blutung, die eine Zirkulation in diesen Gefäßen bewies. Die Transplantate waren noch gut erhalten, obwohl von den Rändern her frische Haut nachgewachsen war, welche die übertragene Haut zum Teil unterminiert hatte. Um den Verlauf der Einheilung zu verfolgen, wurden bei einigen Tieren die Transplantate bereits nach 11, 13 und 14 Tagen in toto excidiert. Da nach S c h ä f e r (60) jede Teilexcision den Wundverlauf stört, wurden die Transplantate zusammen mit dem anschließenden Bindegewebe und den versorgenden Gefäßen entfernt. Nur einmal wurde nach 14 Tagen eine Teilexcision vorgenommen. Die Wunde heilte trotzdem komplikationslos ab und nach weiteren 7 Tagen konnte der funktionstüchtige Rest entnommen werden. Zusammen mit den Transplantaten vor der Übertragung, mit und ohne Strombehandlung ergab sich eine Folge histologisch auswertbarer Präparate, die eine Verfolgung der Einheilungs- bzw. Abstoßungsvorgänge ermöglichte:

1. Transplantate vor der Behandlung;
2. Transplantat nach Durchströmung vor Verpflanzung;
3. Transplantat 11, 13, 14 Tage nach der Übertragung;
4. Transplantat 3 Wochen nach der Übertragung.

Verluste waren mechanischen Einwirkungen wie Abreißen oder Abfressen zuzuschreiben. Es zeigte sich eindeutig, daß die Transplantate noch nach 3 Wochen toleriert wurden und die Überlebenszeit höher veranschlagt werden kann. Da bei den Vollhautlappen die Hautanhangsgebilde enthalten sind, durfte mit einer Tätigkeit der Schweißdrüsen und Haarwurzeln gerechnet werden. Das war in der Tat der Fall. Die Haare wuchsen maximal etwa 2 mm. Dieser Wert ist als ein normaler zu betrachten. Allerdings konnte das Haarwachstum in den Fällen einer frühen Excision nicht abgeschätzt werden, da die Zeitspanne zu kurz war. In der umgebenden Haut schien das verzögert zu sein. Das kann auf die Methode der Haarentfernung zurückgeführt werden, was bei rasierten und nicht operierten Kaninchen seinen Ausdruck fand. Bei den Vollhautlappen konnte klinisch keine Beziehung zwischen dem Schicksal der Transplantate und der Strommenge gefunden werden. Desgleichen

Desgleichen schien die Größe der Lappen für den Heilungsverlauf bedeutungslos zu sein. Da der E n h a n c e m e n t - Effekt bereits bei den Thierschlappen nachgewiesen werden konnte, wurde auf die gleichzeitige Übertragung unbehandelter Vollhautlappen verzichtet. Sie hätten das ohnehin belastete Tier weiter gefährdet.

Histologisch ist zunächst die Veränderung der Haut nach der Durchflutung mit elektrischem Strom auffallend. Erwartungsgemäß ist sie vorwiegend in der Epidermis zu suchen. Hier haben die bei unbehandelter, normaler Kaninchenhaut runden Kerne der überwiegend zweischichtigen Epidermis eine Verformung parallel zur Oberfläche erfahren. Sie strecken sich demnach in der Richtung des durchgeflossenen Stromes, der mit dem aufgebauten Feld die Wandlung hervorruft und beeinflußt. Ihre Gestalt wird flach kubisch bis spindelig, wobei sie alle in der gleichen Höhe eingestellt erscheinen. Die Zellen selbst haben keine mikroskopisch sichtbaren Wandlungen mitgemacht. Ihr Gefüge bleibt erhalten. Die Kerne nähern sich den horizontal anliegenden Grenzen, ohne sie jedoch zu überschreiten. Das Chromatingerüst erscheint dicht, die Strukturen unverändert. Bisweilen weist die Epidermis nur eine geringe Dicke auf, wobei der zweischichtige Aufbau deutlich zutage tritt. In den Randabschnitten des Transplantates sind die Stromveränderungen weniger ausgeprägt. Die Kerne haben hier mehr ovale Form und bilden so einen steten Übergang zum normalen Hautbefund. Die beiden Schichten der Haut bleiben noch erkennbar. Ähnliche Bilder bieten sich an den Papillenspitzen. Im Korium befanden sich lockere perivaskuläre Rundzelleninfiltrate, welche über das ganze Hautstück verteilt waren. Die Gefäße selbst waren mit Leukozyten ausgefüllt (s.Bild 1).

Nach 11 - 14 Tagen waren die Kernveränderungen der Epidermis nicht mehr zu sehen. Die Kerne hatten ihre ursprünglich rund - ovale Form wiedergefunden. Wo lokale Nekrosen auftraten, waren sie auffallend scharf begrenzt. Daneben war die Haut normal und ohne ein Zeichen beginnender Nekrose. Akanthotische und hyperkeratotische Prozesse schlossen sich an Zonen des Untergangs an. Einmal schien die Epidermis geschwunden; an ihre Stelle war

ein Saum kapillarreichen Bindegewebes getreten. Auf einzelnen Papillenkuppeln lagen parakeratotische Lamellen. Einige kleinere Rundzelleninfiltrate gruppierten sich um Gefäße. Sie waren größtenteils im oberen Drittel des Koriums gelegen. Mitunter schloß sich an das Granulationsgewebe ein Fibrinsaum an, der fast ausschließlich von Leukozyten durchsetzt war, wobei die eosinophilen die Mehrzahl ausmachten. Daneben fanden sich Übergänge zu zahlreichem Bindegewebe, das bis weit in die Subkutis hinabreichte und teilweise fibrinartigen Charakter annahm. Daneben fielen Fremdkörpergranulationen auf. Zur Basis angrenzend zeigten die Muskelbündel eine lockere Infiltration des Perimysiums. Die Frage, ob es sich hier um Ödemnekrosen handelte, konnte nicht geklärt werden. Der Panniculus war nicht immer abgrenzbar (s.Bild 2).

Nach drei Wochen bot sich im allgemeinen das gleiche Bild. Die Nekrosen waren weiter fortgeschritten. Sie betrafen jetzt das ganze obere Drittel des Koriums. Streckenweise reichten sie noch tiefer bis in den panniculus carnosus. Die eosinophilen Infiltrationen durchsetzten teils herdförmig, teils diffus die Hautschichten bis zur Subkutis. Hier fand sich gefäßreiches Granulationsgewebe. Seitlich grenzte akanthotisch veränderte Epidermis an mit Übergang zu völlig normaler Haut. Oberhalb des Nekrosesaumes waren noch schattenhaft Hautanhangsgebilde zu erkennen. Die Gefäße waren noch durchgängig und boten keinen Hinweis für Stase oder Durchlässigkeit. Perivaskuläre Erythrozyten konnten nirgends gefunden werden. Somit war die Funktionstüchtigkeit der Haut, abgesehen von den lokalen Nekrosen, erwiesen (s.Bild 3).

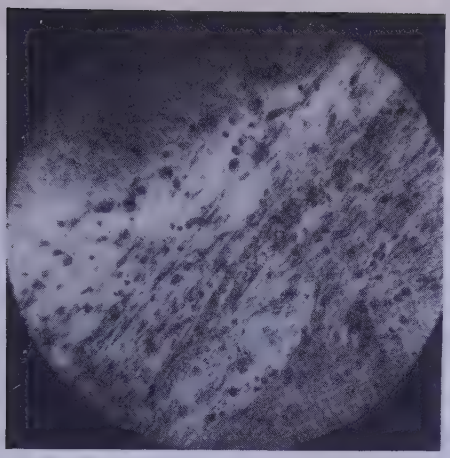

Bild 1

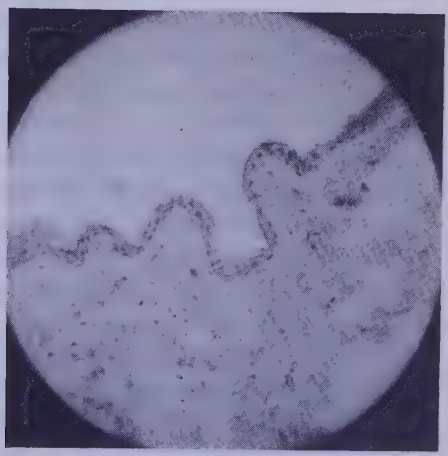

Bild 2

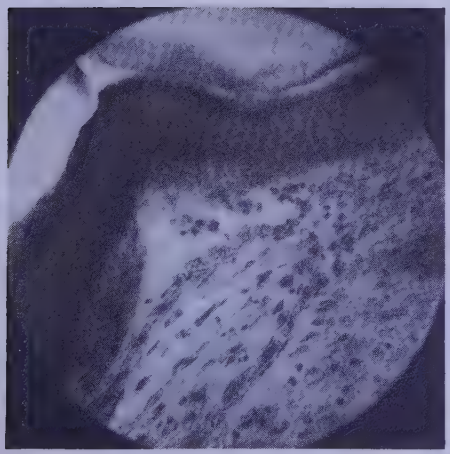

Bild 3

D I S K U S S I O N

Die Anwendung spezifischer Stromeffekte auf die Transplantationstechnik wird durch die Ergebnisse gerechtfertigt. Die Verlängerung der Überlebenszeit und der Haftdauer konnte demonstriert werden. Das Prinzip des Effektes kann aus den bereits angestellten Untersuchungen über das Verhalten der Homoiotransplantate und des Empfängers einerseits, sowie der Erscheinungen bei Stromverletzten andererseits konstruiert werden. Bekanntlich sucht sich der Körper aller unphysiologischen Stoffe zu entledigen. Das geschieht im Endeffekt durch ihre Ausscheidung. Vorher werden sie umgeformt. Sie können abgebaut oder an bereitgestellte Substanzen gekoppelt werden. Dabei ist die Intensität der Abwehr von entscheidender Bedeutung. Besonders schnell werden fremde Eiweiße entfernt. Die Reaktionen können geradezu als hemmungslos bezeichnet werden. Diese Mechanismen zu hemmen und auf ein erträgliches Maß zu reduzieren, heißt, das Übel nicht an der Wurzel packen, da es gleichzeitig einen Eingriff in das Gefüge der Abwehr anderer Noxen bedeutet, die mit den Fremdstoffen der Transplantate nicht in Beziehung stehen. Krankheitserreger finden die Barriere der Infektabwehr gelähmt und ihrer hemmungslosen Vermehrung und Ausbreitung steht nichts mehr im Wege. Die geringfügig gesteigerte Toleranz des Empfängers dem Spendergewebe gegenüber wird also damit erkauft, Noxen, die sonst ohne weiteres unschädlich gemacht werden können, eher ausgeliefert zu sein. Deshalb war das Ziel der Transplantationsforschung, den Immunmechanismus gegen fremdes Gewebe zu lähmen. Dies kann mit den allgemeinen Methoden, wie sie heute zur Verfügung stehen, nicht erreicht werden. Es würde auch der Natur zuwiderlaufen. So blieb nur der Weg übrig, das Transplantat zu beeinflussen und den Reflexbogen der Abwehr noch vor der immunologischen Barriere zu durchbrechen. Beeinflussung darf aber nicht Tod bedeuten. Um seine Aufgabe erfüllen zu können, muß das übertragene Gewebe seine biologische Aktivität behalten. Es soll einheilen und dieselben Funktionen ausüben wie im Körper des Spenders. Diese Forderungen

konnten teilweise vermittels der Strombehandlung erfüllt werden. Elektrische Unfälle zeigten immer wieder, daß sie unter bestimmten Umständen keine Dauerschäden hinterlassen. Selbst größere Zerstörungen von Geweben heilen bis zur restitutio ad integrum ab. Dies ist das Zeichen eines spezifischen Stromeffektes, der das Gewebe in einen Zustand versetzte, in dem es sich noch erholen konnte. Histologische Befunde sprechen für diese Erklärung. Der Zustand wurde als reversible Eiweißveränderung gedeutet. Die Zellen vermögen sich innerhalb mehrerer Wochen zurückzuverwandeln, ohne von ihren Fähigkeiten einzubüßen. So wurde dieses Phänomen herangezogen, um die Resultate der Homoiotransplantation zu verbessern. Als Erklärung der erhobenen Befunde bietet sich folgender Gedankengang an: Es war der Weg, dem Transplantat die Antigenität zumindest für eine bestimmte Zeit zu nehmen. Es wurde dadurch im biologischen Sinne nicht minderwertig. Die Abwehrmechanismen des Empfängers wurden dadurch nicht unterdrückt, sondern hintergangen. Als Antigen fungierte das veränderte Eiweiß. Es regte einen entsprechenden Antikörper an. Dieser konnte ohne weiteres gebildet werden, da der Empfänger in seiner Abwehrbereitschaft nicht gehindert worden war. Allerdings konnte er frühestens nach einer Woche im Blute erscheinen, da dies die übliche Latenzzeit für seine Bildung und Ausschwemmung ist. Inzwischen hatte das vorbehandelte Gewebe sich etwas erholt und die Rückverwandlung eingesetzt. Der Antikörper traf nicht mehr das ihn anregende Substrat an. Das Antigen, das er hätte neutralisieren sollen, war nur in Spuren vorhanden. Dafür trat ein neues auf, nämlich das Eiweiß des erholten Gewebes. Das Spiel wiederholte sich. Die immunologische Abwehr wurde laufend getäuscht. Da sie auf das sich ändernde Antigen zwar mit einem veränderten Antikörper antwortete, aber immer gerade um die Zeitspanne zu spät kam, welche für dessen Bildung benötigt wird, konnte die beabsichtigte Reaktion niemals stattfinden. Schließlich hatte das veränderte Eiweiß seine ursprüngliche Struktur wiedergefunden und behielt sie bei. Jetzt erst vermochte der Antikörper die Zerstörung des fremden Gewebes herbeizuführen, natürlich mit der entsprechenden Verzögerung. Die Versuchsergebnisse stimmten in der

Tat mit den verschiedensten erwiesenen Werten ein, sodaß jeder Schritt dieses komplizierten Vorganges experimentell nachgewiesen werden kann. Die Überlebenszeit der vorbehandelten Transplantate umfaßte die Umwandlungszeit der Nukleinsäuren in der Zelle und die Bildungszeit für die Antikörper. Die vermuteten Abläufe bedürfen noch weiterer experimenteller Sicherung durch serologische Prüfung.

Die einzelnen Prozesse laufen individuell verschieden schnell ab. Auch exogene Einflüsse müssen bejaht werden. Sie werden wahrscheinlich von der Veranlagung des Abwehrsystems überlagert. Zu den exogenen Einflüssen muß in erster Linie die applizierte Strommenge gerechnet werden. Obwohl sie in den Versuchen mit 1 : 40 beträchtlich variiert wurde, konnte in den Ergebnissen kein Hinweis gefunden werden, welche Strommenge den Heilungsverlauf besonders begünstige. Dafür lassen sich folgende Gründe angeben:

1. das kann in der individuellen Reaktionsweise des Tieres liegen, wie sie in den bereits vorliegenden Ergebnissen gefunden wurde;
2. das Behandlungsverfahren ist mit einem s y s t e m a t i s c h e n Fehler behaftet.

Exakte Versuchsbedingungen wurden in allen Schritten eingehalten. Es stand bei jeder Operation frisch angesetzter Pufferlösung zur Verfügung, die Vorbereitungen der Übertragung wurden nach einem Schema genau eingehalten. Die einzigen V e r ä n d e r l i c h e n bildeten die objektiv bestimmbare Größe der durchstromenden Strommenge und der Transplantationsausdehnung. Trotzdem blieben noch viele Schritte übrig, die unmeßbare und unbemerkte Veränderungen in sich bergen konnten. Sogar die abgelesene Stromstärke braucht nicht immer dieselbe Verteilung in Papier und Gewebe eingehalten zu haben. Durch sorgfältige Auswahl des Materiales und auf jedes Transplantat genau zugeschnittene Papierstreifen wurde dieser Fehler auf ein Minimum eingeschränkt.

Schließlich ist möglicherweise das Optimum der Behandlung in der Mitte der Werte zu finden. Jede Abweichung von diesem Wert nach oben oder unten würde dieselben Ergebnisse zeitigen. Das setzt allerdings bei der

vorliegenden Behandlungsbreite eine flache Verteilungskurve voraus. Dies findet in den niemals vorherberechenbaren Stromtraumen und histologischen Befunden seine Bestätigung. Ein systematischer Fehler in Form einer unkontrollierbaren Stromverteilung könnte noch hereinspielen.

3. Ein weiterer nicht anlagebedingter Faktor muß in der Größe des Transplantates gesucht werden. Ein größeres Stück Haut wird schwerer mit Blut versorgt. Wegen der ausgedehnten Wundfläche muß eher mit einer Infektion gerechnet werden. Doch ist es gerade ein Nebeneffekt des elektrischen Stromes, daß die Wunde ohne Infekte verheilt. Es bildete sich bei keinem Tier ein Abszeß, obwohl trotz aller pflegerischer Maßnahmen bei der Unruhe der Tiere eine Infektion leicht möglich war. Ein Einfluß der Transplantatgröße auf den Heilungsverlauf war nur insofern erkennbar, als das Befestigen kleinerer Hautstücke aus anatomischen und mechanischen Gründen mehr Schwierigkeiten bereitete. Falten in der Haut der Kaninchen waren nicht zu vermeiden und verhinderten einen guten Kontakt mit den eingenähten Hautstücken. Ein straffer Verband und enge Nahtfolge vermochten die eben angeführten Nachteile nur ungenügend zu egalisieren. Jedoch wurde nur bei einigen Transplantaten eine Ecke dehiszent, weil durch das dauernde Scheuern der Tiere eine Naht aufriß. Der Erfolg war durch dieses belastende mechanische Moment, durch diesen neu geschaffenen locus minoris resistentiae gefährdet. Leider hielt ein Teil der so geschädigten Transplantate die Beanspruchungen nicht aus, besonders wenn sie in den ersten Tagen einsetzte.

Die bei einigen Tieren gleichzeitig eingesetzten unbehandelten Hautstücke hatten ebenfalls eine verlängerte Überlebenszeit und Haftdauer. Das konnte nicht von vornherein erwartet werden. Da sie ihre Struktur während der Einheilung nicht änderten und somit immer dieselben Antigene darstellten, hätte spätestens nach 10 Tagen mit der Bildung der Antikörper auch die Zerstörung einsetzen müssen. Die gesteigerte Toleranz des Empfängers diesen unbehandelten Homoiotransplantaten gegenüber läßt sich mit dem E n h a n c e m e n t - Effekt deuten. Die Abwehrmechanismen waren durch die verwickelten Vorgänge bei den behandelten

Transplantaten belegt und abgelenkt. Wichtig ist dabei die Tatsache, daß unbehandelte Transplantate allein niemals einen enhancement effect hervorrufen können.

Zwischen dem Verhalten der Thiersch-Lappen und der Vollhautlappen war kein wesentlicher Unterschied erkennbar. Bei Thiersch - Lappen ist lediglich wegen der geringen Dicke eine stärkere Fältelung aufgetreten. Außerdem waren sie schwerer zu beurteilen. Die Vollhautlappen bestätigten den Erfolg der Strombehandlung, sodaß deren endgültiger Untergang nicht abgewartet, sondern eine Excision vorgenommen wurde, welche die makroskopischen Befunde histologisch fundieren sollte. Die histologischen Befunde fielen alle sc aus, wie sie die theoretische Deutung erwarten ließ.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Im Rahmen einer Übersicht wird der heutige Stand der Transplantationsforschung dargestellt. Die Fragwürdigkeit von L o e b 's Anschauung, daß die Antigenität durch die DNS in Zellen und Serum nach Art einer Neutralisation zu verstehen sei, wird der heute allgemeinen Theorie M e d a w a r s von der erworbenen Immunität gegenübergestellt. Die entscheidenden Versuche werden skizziert, das Wesen der r u n t i n g - d i s e a s e , s e c o n d - s e t Reaktion und des e n h a n c e m e n t erklärt. Der typische Verlauf der Einheilung und des Untergangs von unbehandelten Haut-Homoiotransplantaten bei Kaninchen wird aufgezeichnet. Dazu werden die z.Z. bekannten Methoden zur Verlängerung der Lebensdauer von Hauttransplantaten besprochen. Dann wird auf die Erscheinungen von Blitztraumen und Stromunfällen eingegangen. J e l l i n e k 's Ansicht von der reversiblen Eiweißfällung durch elektrischen Strom wird dargelegt. Ergänzend wird P r o p s t 's Theorie von der Ladungsveränderung, die er aus den histologischen Befunden entwickelte, erläutert. Schließlich wird die Ausnützung von Stromeffekten zur Vermeidung der Antigenität, Steigerung der Toleranz und somit einer Verlängerung der Überlebenszeit und Haftdauer von Hauthomoiotransplantaten besprochen. Es folgt die Beschreibung der Versuchsanordnung und der dabei erzielten Ergebnisse. Mit 30 Tagen ist die Überlebenszeit gegenüber dem stürmischen Untergang von durchschnittlich 9 Tagen beträchtlich gesteigert. Die erhöhte Toleranz gegenüber nicht vorbehandelter, gleichzeitig mit den durchstromten Transplantaten verpflanzter Hautlappen wird mit dem enhancement - effect erklärt. Schließlich werden die Mechanismen diskutiert, die sich zur Erklärung des Erfolges anbieten.

L I T E R A T U R

1) B A R N E S A.D. and K R O H N P.L.: The estimation of the number of the histocompatibility genes controlling the successful transplantation of normal skin in mice.
Proc. Roy. Soc. 146,505,1957

2) B A R O N I O G.: Degli innesti animali.
Stamperia e fonderia del genio. Milano 1804
cit. L.A. P E E R : Transplantation of Tissue II

3) B A X T E R H. and E U T I N M.A. : Clinical study of the fate of homografts in man: effect of repeated dosage from the same donor and of refrigeration on these grafts.
Ann. J. Surg. 81,285,1951

4) B I L L I N G H A M R.E., B R E N T L. : Further attempts to transfer transplantation immunity by means of serum.
Brit.J.Exper.Path. 37,566,1956

5) B I L L I N G H A M R.E., B R E N T L. and M E D A W A R: Acquired tolerance of skin homografts.
Ann. New York Acad. Sc. 64,826,1957

6) B I L L I N G H A M R.E., B R E N T L. and M E D A W A R: Enhancement in normal homografts with a note on its possible mechanism.
Transpl.Bull. 3,84,1956

7) B I L L I N G H A M R.E., B R E N T L. and M E D A W A R: The antigenic stimulus in transplantation immunity.
Nature, 178,514,1956

8) B I L L I N G H A M R.E., B R E N T L. and M E D A W A R: Quantitative studies on tissue transplantation immunity. III: Actively acquired tolerance.
Phil.Tr.Roy.Soc., London, 239,357,1956

9) B I L L I N G H A M R.E., B R E N T L. and M E D A W A R:
Effect of cortisone on survival of skin homografts in rabbits.
Brit.M.J. 1,1157,1951

10) B L I E T Z R.: Über die Verträglichkeit von Transplantaten nach Injektion von Desoxyribonukleinsäure.
Ztschr.f.d.ges.exper.Med. 134,65,1960

11) B O N F I G L I O M., J E T E R W.S. and S M I T H C.L.:
The immune concept: its relation to bone transplantation.
Ann. New York Acad.Sc. 64,826,1957

12) B Ü C H N E R E., L E T T E R E R E., R O U L E T F.:
Handbuch der Allgemeinen Pathologie, Band 10, Teil 1
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg
1960, S.331

13) B Ü N G E R C.: Gelungener Versuch einer Nasenbildung aus einem völlig abgetrennten Hautstück aus dem Beine.
J.D.Chir. u. Augenh. 4,569,1823
cit. L.A. P E E R: Transplantation of Tissue II

14) C A L E N Z I O E.: Opuscula Elisii Calentii poetae Joannes de Besicken. Roma, 1503

15) C O N V E R S E J.M. and R A P A P O R T F.T.:
The vascularisation of skin homografts and autografts: an experimental study in man.
Ann.Surg. 143,306,1956

16) C O Z E : De l'emploi des greffes epidermiques pratiquées avec des lambeaux de peau de lapin, pour la gueri-son des plaies rebelles.
Compt.rend.Acad.sc. Paris 74,642,1872
cit. L.A. P E E R: Transplantation of Tissue II

17) D A V I S J.S.: Plastic surgery: its principles and practise.
P.Blakiston's & Son & Co: Philadelphia 1919
cit. L.A. P E E R: Transplantation of Tissue II

18) D A V I S J.S.: The story of plastic surgery.
Ann. Surg.113,641,1941

19) D E M P S T E R W.J.: The relationship between the antigenes of skin and kidney of the dog.
Brit.J.Plast.Surg.5,228,1953

20) D O C U M E N T A G E I G Y 6;277;1960

21) D U K E S C.D. and B L O C K N E R T.G.jr.:
Studies on the survival of skin.homografts:
I Prolongation of life of full thickness grafts by the action of streptokinase streptodornase.
Ann.Surg.136,999,1952

22) G A B R I E L I E.R.: Reticuloendothelial activity during antibody response.
Ann. New York Acad.Sc. 59,337,1955

23) G E M Ä H L I C H M.: Diagnostik und Therapie allergischer Reaktionen in der Chirurgie.
6.Fortbildungskurs über allergische Erkrankungen 15.3.64, Köln

24) G E M Ä H L I C H M.: Ein neues Prinzip zur Verlängerung der Überlebenszeit von Hauthomoiotransplantaten. (Im Druck)

25) G E O R G I A D E N., P E S C H E L E., G E O R G I A D E R. and B R O W N J.: A clinical and experimental investigation of the reservation of skin.

26) G I L L I E S H. and M I L L A R D D.R.jr.:
The principles and art of plastic surgery.
Little Brown and Company, Boston 1957

27) H A R D I N C.A. and W E R D E R A.A.: The effect of total body irradiation on the survival of homologous skin grafts on CFW mice.
Plast. & Reconstruct. Surg.13,40,1954

28) H A R R I S M.: The establishment of tissue specifity in tadpoles of Hyla regitta.
J. Exper. Zool.88,373,1941

29) H A U S C H K A T.S.: Methode of conditioning the grafts in tumor transplantation.
J. Nat.Cancer-Inst.14,723,1953

30) H U M E D.M., J A C K S O N B.T., Z U K O W S K I Ch.F., L E E H., K A U F F M A N H.M., E G D A H L R.H.:
The homotransplantation of kidneys and of fetal liver ans spleen after total body irradiation.
Pres.Am.Surg.Ass.,W-Virg., 4.4.1960

31) I R A N Y I J., O R O R E C Z B., S O M O G Y I E., I R A N Y I K.: Das Blitztrauma in neuer Sicht.
Münchn.med.Wschr. 104,33,1962

32) J E L L I N E K S.: Biologische Effekte von Blitz- und Stromverletzungen.
Triangel, Dez.1957, S.104

33) J E L L I N E K S.: Der elektrische Unfall.
Leipzig und Wien, Franz Deuticke, 1931

34) J O N E S J.W., B R O D Y G.L., O N E A L R.M., H A I N E S R.F.: Prolongation of skin homografts in rabbitts, using cyclophosphamide.
J.Surg.Res. 3,189,1963

35) K A L I S S N.: Induced alteration of the normal host graft relationships in homotransplantation of mouse tumors.
Ann. New York Acad.Sc.59,385,1955

36) K O E P P E N S., G E R S T N E R H.: Untersuchungen über elektrische Strommarken im Vergleich zu experimentell erzeugten Wärmeverletzungen der Haut.
Virchows Arch.Path.Anat.29,679,1935

37) K R O H N P.L.: The effect of ACTH on the reaction to skin homografts in rabbits.
J.endocrinol.11,71,1954

38) K R O H N P.L.: The effect of steroid hormons on the survival of skin homografts in rabbit.
J.endocrinol.11,78,1954

39) L A W R E N C E H.S.: Similarities between homograft reaction and tuberkulin-type allergy: a review of recent experimental findings.
Ann. New York Acad.Sc.59,408,1955

40) L E V I N S O N M.E. and N E C H E L E S H.: Successful prolongation of survival of skin homografts.
Plast. & Reconstruct.Surg.17,218,1956

41) L O E B L.: The biological basis of individuality.
Charles C. Thomas, Springfield, III 1954

42) L O E B L.: Organismal differentials and organ differentials.
Proc.Nat.Acad.Sc.39,127,1952

43) L O N G M I R E W.P.,jr., S T O N E H.B., D A N I E L A.S.: and G O O N C.D.:
Report of clinical experience with homografts.
Plast. & Reconstruct. Surg.2,419,1947

44) M A Y R.M.: La transplantation animale.
Gauthier - Villars et cie., Paris, 1922

45) M E D A W A R P.B.: Behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits.
J.Anat.78,176,1944

46) M E D A W A R P.B.: Second study of behaviour and fate of skin homografts in rabbits.
J.Anat.79,157,1945

47) M E D A W A R P.B.: Immunity to homologous graftes skin. I The suppression of cell division in grafts transplanted to immunized animals.
Brit.J.Exper.Path.27,9,1946

48) M E D A W A R P.B.: Immunity to homologous grafted skin. II The relationship between the antigenes of blood and skin.
Brit.J.Exper.Path.27,15,1946

49) M E D A W A R P.B.: Relationship between the antigenes of blood-groups and the homograft problem.
cit.L.A. P E E R: The Transplantation of Tissue II

50) M E D A W A R P.B.: The antigenic stimulus in transplantation immunity.
cit. L.A. P E E R: Transplantation of Tissue II

51) M I T C H I S O N N.A.: Diskussion of the paper.
Ann. New York Acad.Sc.59,379,1955

52) P R E S T O N F.W.: Tissue Transplantation.
Abstr.of Surg.11,Vol.III,15

53) P R O P S T A.: Über die Ursache der Kernverformung in Strommarken.
Frankf.Zbl.Path.66,836,1957

54) R A P A P O R T F.T. and C O N V E R S E J.M.: Observations on immunological manifestations of the homograft rejektion phenomenon in man; the recall flare.
Ann. New York Acad.Sc. 64,836,1957

55) R E V E R D I N J.L.: Sur la greffe epidermique.
Compt.rend.Acad.Sc.Paris,73,1280,1871
cit. L.A. P E E R: Transplantation of Tissue II

56) R O G E R S B.O.: Guide and bibliographie for research into the skin homograft problem.
Plast. & Reconstruct.Surg.7,169,1951

57) R O G E R S B.O.: The genetics of skin homotransplantation in the human.
Ann. New York Acad.Sc.64,741,1957

58) R O G E R S B.O.: C O N V E R S E J.M. and T A Y L O R A.C.: The behaviour of full-thickness autografts and homografts in the human: an experimental study.
cit. L.A. P E E R: The Transplantation of Tissue II.

59) S A W Y E R P.N., W E S O L O W S K I S.A. and S u c k l i n g E.E.:
Experiments in direct current coagulation.
Surg.For.10,1960

60) S C H Ä F E R E.: Quantitative Beobachtungen am Hauttransplantat.
Das Deutsche Ges.Wes.16,490,1962

61) S C H O E N E G.: Die heteriplastischen und homöoplastischen Transplantationen.
J.Springer, Berlin 1912

62) S C H O E N E G.: Über Transplantationsimmunität.
Münchn.Med.Wschr.59,457,1912

63) S C H R I D D L E H., B E E K M A N A.: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung des elektrischen Stromes auf die menschliche Haut.
Virchows Arch.252,774,1924

64) S C O T H O R N E R.J. and Mc G R E G O R I.A.: The vascularisation of autografts and homografts in rabbit skin.
J.Anat.87,379,1953

65) S C O T H O R N E R.J. and T O U G H J.S.: Histochemical studies of human skin autografts and homografts.
Brit.J.Plast.Surg.5,161,1952

66) S E W E L L W.J., K O T H D.R., P A T E J.W. and B E D E L L W.C.: Review of some experiments with freeze-dried grafts.
Ann.Surg.91,358,1956

67) S N E L L G.D.: The genetics of transplantation.
J.Anat.Cancer-Inst.14,691,1953

68) S N Y D E R G.B., K I N S K Y R. and V O I S I N G.A.: Evaluation of homograft prolongation methods.
Plast.Reconstr.Surg.33,110,1964

69) S T A R K R.B., C O N W A Y H. and S E D A R J.D.: Observations on the circulation of homologous grafts of skin to recipients treated with sodium salicylate, histadyl and irradiation.
Ann. New York Acad.Sc.59,343,1955

70) S T A R Z L T.E., M A R C H I O R O T.L. and W A D D E L L W.L.: The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance.
Surg.Gymnaec.Obstet.117,385,1963

71) T A Y L O R A.C. and L E H R F E L D J.W.: Definition of survival time of homografts.
Ann. New York Acad.Sc.59,351,1955

72) T A Y L O R A.C. and L E H R F E L D J.W.: Determination of survival time of skin homografts in the rat by observation of vascular changes in the graft.
Plast. & Reconstruct.Surg.12,423,1953

73) W E I S M A N P. and C A N N O N B.: The failure of heat treatment to prolong the survival of skin homografts in Guinea-pigs: a pilot experiment.
Plast. & Reconstruct.Surg.8,428,1951

74) W O O D R U F F M.F.A. and B O S W E L L T.: The effect of Phenergan (Promethazine hydrochloride) on homografts of skin and thyreoid in the Guinea-pig.
Brit.J.Plast.Surg.7,211,1954

Herrn Prof. Dr. med. G. H e g e m a n n,
Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik
in Erlangen, danke ich ergebenst für die Stellung des Themas und die Förderung, die ich bei der Durchführung der praktischen und theoretischen Arbeiten erfahren durfte.

Seinem Assistenten, Herrn Dr. med. M. G e m ä h l i c h
bin ich für die Anleitung bei der Durchführung
der Versuche zu Dank verpflichtet.

Als erstes Kind des damaligen Assistenzarztes Dr.med.H. Baenkler und seiner Ehefrau Anneliese Baenkler, geb. Seiferth, wurde ich am 31.8.1940 in Bayreuth geboren. Hier besuchte ich von 1946 bis 1949 die Volksschule und anschließend von 1949 bis 1958 das Humanistische Gymnasium, wo ich das Abitur machte. Vom November 1958 bis zum Februar 1964 studierte ich in Erlangen Medizin und Mathematik und beendete das Staatsexamen der Medizinischen Fakultät am 31.7.1964. Seit dem 1.9.64 bin ich als Medizinal-Assistent an der Medizinischen Universitätsklinik angestellt.

Buchdruck und Fotodruck: Ludwig Müller, Erlangen, Fahrstraße 5